



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

***Síntesis de alquil- y alilboronatos por ciclación borilativa de
compuestos poliinsaturados catalizada por Pd y Pt***

TESIS DOCTORAL

Virtudes Pardo Rodríguez

Madrid, mayo de 2012



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

Memoria presentada por

Virtudes Pardo Rodríguez

para optar al grado de

DOCTORA EN QUÍMICA

DIRECTORES DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Dr. Diego J. Cárdenas Morales

Dra. M. Elena Buñuel Magdalena

Madrid, mayo de 2012

A mi familia y a Andrés

Índice de contenidos

PRÓLOGO	5
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	9
INTRODUCCIÓN	17
1. Derivados de ácidos borónicos	17
1.1. Estructura y propiedades	18
1.2. Tipos generales de ácidos borónicos	19
1.2.1. Ácidos borónicos	19
1.2.2. Derivados de ácidos borónicos	22
1.2.2.1. Boroxinas	22
1.2.2.2. Ésteres borónicos	22
1.2.2.3. Dialcoxiboranos y otros boranos heterocíclicos	25
1.2.2.4. Ésteres diboronílicos	26
1.2.2.5. Dihaloboranos	26
1.2.2.5. Sales de trifluoroborato	27
1.3. Métodos directos de preparación de ácidos borónicos y sus ésteres	28
1.3.1. Captura de intermedios organometálicos con boratos	28
1.3.2. Transmetalación directa	29
1.3.3. Acoplamiento de electrófilos y compuestos de diboro (Reacción de Miyaura)	29
1.3.4. Hidroboración de compuestos insaturados	30
1.3.4.1. Hidroboración de alquinos	30
1.3.4.2. Hidroboración de alquenos	32
1.3.5. Bismetalación de compuestos insaturados	32
1.3.6. Borilación directa mediante activación C-H	36
1.4. Algunas reacciones de los derivados de ácidos borónicos	39
1.4.1. Oxidación	39
1.4.2. Procesos de formación de enlaces C-C	40
1.4.2.1. Acoplamiento cruzado con electrófilos carbonados catalizado por Pd (Acoplamiento de Suzuki)	40
1.4.2.2. Alilación de compuestos carbonílicos	43
2. Ciclaciones de 1,6-eninos catalizadas por metales	48
2.1. Cicloisomerizaciones de eninos tipo Alder-eno	51

2.1.1. Cicloisomerización de tipo Alder-eno mediante la formación de un alquenilmetal	53
2.1.2. Cicloisomerización de tipo Alder-eno mediante la formación de metalaciclopenteno	57
2.2. Reacciones de transposición	61
2.2.1. Metátesis de eninos	62
2.2.2. Transposiciones	63
2.3. Reacciones tándem de ciclación/funcionalización de eninos	68
2.3.1. Ciclaciones reductoras	68
2.3.2. Ciclaciones oxidantes	71
2.3.3. Adiciones nucleófilas	73
3. Ciclaciones de aleninos y enalenos catalizadas por metales	78
3.1. Ciclaciones de aleninos catalizadas por metales de transición	79
3.2. Ciclaciones de enalenos catalizadas por metales de transición	85
4. Ciclaciones de 1,7-eninos catalizadas por metales	91
5. Ciclación borilativa de 1,6-eninos y derivados poliinsaturados	98
OBJETIVOS	115
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	121
1. Ciclación borilativa de especies poliinsaturadas catalizada por paladio	121
1.1. Ciclación borilativa de 1,6-eninos con alqueno conjugado	121
1.2. Ciclación borilativa de aleninos y enalenos	125
2. Ciclación borilativa de 1,7-eninos catalizada por paladio	138
3. Ciclación diborilativa de 1,6-eninos catalizada por platino	163
4. Intentos de preparación de alquenilboronatos	176
CONCLUSIONES	181
PARTE EXPERIMENTAL	187
Índice de contenidos	187
ANEXO I: DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X	307
Índice de contenidos	307
ANEXO II: MÉTODOS COMPUTACIONALES	339

PRÓLOGO

Esta memoria recoge el trabajo y los resultados obtenidos a lo largo de la presente Tesis Doctoral. El manuscrito incluye una *Introducción* que consta de cinco apartados; el primero de ellos describe la naturaleza y el comportamiento de los compuestos de boro, y más concretamente de los derivados de ácidos borónicos (ésteres), haciendo especial mención a su clasificación, propiedades, métodos de preparación y reacciones en las que están involucrados. Por otra parte, en un segundo apartado se tratan las reacciones de ciclación de 1,6-eninos catalizadas por metales de transición, centrándose en los aspectos mecanísticos de las mismas y el desarrollo de este tipo de ciclaciones mediante procesos de tipo tándem que facilitan la funcionalización de dichos sustratos. En la tercera parte, se describen los procesos análogos de ciclación en la química de aleninos y enalenos. En el cuarto apartado, se tratan las reacciones de ciclación de 1,7-eninos catalizadas por metales de transición, incidiendo en los procesos de tipo tándem con funcionalización de los mismos. Por último, en el quinto apartado se describen los procesos en cascada de ciclación y adición de boro sobre 1,6-eninos y otros derivados poliinsaturados.

El apartado de *Resultados y discusión* se divide en cuatro secciones principales donde se exponen los resultados obtenidos en la reacción de ciclación borilativa de distintos compuestos poliinsaturados. En el primer apartado, que está dividido a su vez en dos partes, se describen y se racionalizan los diferentes resultados obtenidos en la preparación de alil- y alquilboronatos cuando se emplean como sustratos de partida 1,6-eninos con alqueno conjugado (primera parte), o bien aleninos y enalenos (segunda parte), en función de la reactividad de las diversas insaturaciones. En el segundo apartado, se expone la síntesis de alquil- y alilboronatos cíclicos de seis miembros por ciclación borilativa de diferentes 1,7-eninos. En el tercer apartado, se detallan los estudios iniciales sobre un proceso de ciclación diborilativa utilizando como sustratos de partida 1,6-eninos. Por último, en el cuarto apartado se mencionan los intentos por desarrollar una nueva metodología de síntesis de alquencilboronatos a partir de 1,6-eninos. Hay que destacar que en todos los apartados se recogen, a modo de ejemplo, algunas transformaciones realizadas sobre los boronatos resultantes.

Además de recopilar los resultados y los datos más relevantes del trabajo, se presentan las diferentes propuestas mecanísticas, fruto de nuestra investigación en el campo experimental y algunos estudios computacionales, que han proporcionado un conocimiento más profundo sobre el transcurso de la reacción desarrollada.

El trabajo de investigación recogido en la segunda parte de la primera sección permitió la obtención del Diploma de Estudios Avanzados y fue realizado con la colaboración de Juan Marco Martínez. En el trabajo recopilado en la segunda parte de se contó con la colaboración de Daniel Collado Sanz, que se ha encargado de realizar los estudios computacionales que aparecen en esta memoria.

Hasta el momento de redactar esta memoria, el trabajo realizado a lo largo de los años de realización de esta Tesis Doctoral ha dado lugar a la siguiente publicación:

- *“Pd-Catalyzed Borylative Cyclization of Allenynes and Enallenes”*

Virtudes Pardo-Rodríguez, Juan Marco-Martínez, Elena Buñuel, Diego J. Cárdenas. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4548-4551.

Asimismo, hay un manuscrito en preparación correspondiente al trabajo desarrollado en la segunda sección del apartado *Resultados y Discusión*, acerca de ciclaciones borilativas de 1,7-eninos catalizadas por Pd.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	acetilo
acac	acetilacetonato
Anal.	análisis
aprox.	aproximadamente
Ar	arilo
BBN	9-borabicyclo(3.3.1)nonano
B ₂ cat ₂	bis(catecolato)diboro
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
bipy	2,2'-bipiridina
Bn	bencilo
Boc	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
BOM	benciloximetilo
Bpin	pinacolborilo
B ₂ pin ₂	bis(pinacolato)diboro
BQ	benzoquinona
c	cuartete
Calc.	calculado
cod	ciclooctadieno
COSY	correlation spectroscopy
Cp	ciclopentadienilo
Cp*	pentametil ciclopentadienilo
Cy	ciclohexilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona

DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]acepina
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DEPT	distortionless enhancement by polarization transfer
DFT	density functional theory
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etileno
dr	proporción diastereomérica
E ⁺	electrófilo
E _a	energía de activación
ee	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
equiv	equivalente
er	proporción enantiomérica
ESI	electrospray
Et	etilo
etc.	etcétera
etpo	4-etil-2,6,7-trioxa-1-fosfabicyclo[2.2.2]octano
FAB	fast-atom bombardment
GC	cromatografía de gases
GD	grupo dirigente
h	hora

hfac	hexafluoroacetilacetona
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
HRMS	high resolution mass spectroscopy
Ind	indenilo
<i>i</i> Pr	isopropilo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (RMN)
M	molaridad
<i>m</i>	meta
m	multiplete
Me	metilo
Mts	mesitileno-2-sulfonilo
min	minuto
mol	mol
MS	espectroscopia de masas
nbd	7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NOE	nuclear overhauser effect
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
Nu	nucleófilo
<i>o</i>	orto
OAc	acetato
OBz	benzoato
OTf	triflato
<i>p</i>	para

P _{atm}	presión atmosférica
p.e.	por ejemplo
P.f.	punto de fusión
PEPPSI-IPr	[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridilo)
PMB	<i>p</i> -metoxi bencilo
Ph	fenilo
PIDA	(diacetoxiyodo)benceno
Pin	pinacol
PMHS	polimetilhidroxisilano
ppm	partes por millón
quint	quintuplete
Rend.	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singlete
Segphos	5,5'-bis(difenilfosfina)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol, [(4,4'-bi-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil]bis[difenilfosfina]
sext	sextuplete
sept	septete
S _N 2	sustitución nucleofílica bimolecular
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
^t Bu	<i>terc</i> -butilo
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TCPC	paladaciclopentadieno ácido tetracarboxílico metil éster

TCPC ^{TFE}	paladaciclopentadieno ácido tetracarboxílico trifluoroetil éster
TCPC ^{HFB}	paladaciclopentadieno ácido tetracarboxílico hexafluorobutil éster
TEA	triethylamina
TFA	trifluoroacetato
TLC	thin layer chromatography
TM	tamiz molecular
TMS	trimetilsililo
TOCSY	total correlation spectroscopy
Tol	tolilo
TPPTS	trifenilfosfina- <i>m</i> -trisulfonato sódico
THF	tetrahidrofurano
Ts	4-toluenosulfonilo
TXRF	fluorescencia de rayos-X por reflexión total

INTRODUCCIÓN

Introducción

1. Derivados de ácidos borónicos

Desde el primer aislamiento de un ácido borónico, llevado a cabo por Frankland¹ en 1860, hasta el trabajo publicado por Suzuki y Miyaura² sobre las reacciones de acoplamiento cruzado de los mismos con haluros de carbono catalizadas por paladio en el año 1979, los avances en la química y la biología de los ácidos borónicos habían sido pocos y muy dispersos. Sin embargo, a principios de los años 80 se dio un giro drástico y a partir de entonces se han llevado a cabo numerosos avances en la química de estos compuestos. Desde el descubrimiento de reacciones de acoplamiento con alquenos³ y aldehídos⁴ catalizadas por rodio hasta la comercialización de Velcade®,⁵ el primer ácido borónico utilizado como agente antitumoral, los descubrimientos sobre nuevas aplicaciones de ácidos borónicos se han sucedido a un ritmo espectacular.

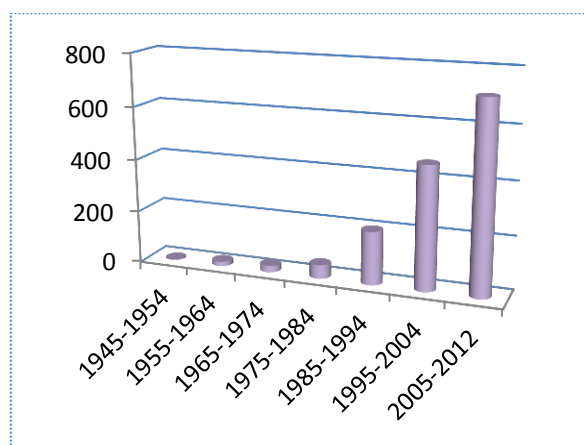


Figura 1

¹ (a) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 115, 319-322. (b) Frankland, E.; Duppa, B. *Proc. Royal Soc. (London)* **1860**, 10, 568-570. (c) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1862**, 15, 363-381.

² (a) Miyura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437-3444. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

³ Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, 16, 4229-4231.

⁴ Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3279-3281.

⁵ (a) Adams, J. A.; Behnke, M.; Chen, S.; Cruickshank, A. A.; Dick, L. R.; Grenier, L.; Klunder, J. M.; Ma, Y.-T.; Plamondon, L.; Stein, R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 333-338. (b) Paramore, A.; Frantz, S. *Nat. Rev.* **2003** (Drug Discovery), 2, 611-612.

Como se ve en el histograma anterior⁶ (**Figura 1**), el número de publicaciones sobre derivados de ácidos borónicos se ha incrementado en los últimos años de manera exponencial, lo que nos da una idea del interés que generan y de la utilidad de estos compuestos como intermedios sintéticos. Tanto es así, que el premio Nobel de Química del año 2010 se le otorgó al Prof. Akira Suzuki, junto con los profesores Richard F. Heck y Ei-ichi Negishi, por sus estudios sobre reacciones de acoplamiento con derivados de ácidos borónicos catalizadas por paladio en síntesis orgánica.

1.1. Estructura y propiedades

Estructuralmente, los ácidos borónicos son compuestos orgánicos con un boro trivalente que posee un sustituyente carbonado y dos grupos hidroxilo que ocupan las valencias del átomo de boro. Este átomo de boro es deficiente en electrones ya que sólo tiene seis electrones de valencia en los orbitales sp^2 , quedando un orbital p vacío. Este orbital de baja energía es ortogonal a los tres sustituyentes, que están orientados en una geometría plano trigonal.

A diferencia de los ácidos carboxílicos, sus análogos de carbono, los ácidos borónicos no se encuentran en la naturaleza. Estos compuestos abióticos son derivados sintetizados a partir de fuentes primarias de boro tales como el ácido bórico, el cual se prepara por acidificación del bórax (borato de sodio) con dióxido de carbono. Los principales precursores de los derivados del ácido bórico son los ésteres de borato y se sintetizan mediante una deshidratación de ácido bórico con alcoholes. Los ácidos borónicos son los productos de la segunda oxidación del borano. Su estabilidad a la oxidación atmosférica es considerablemente superior a la de los ácidos borínicos, que resultan de la primera oxidación del borano. El producto de la tercera oxidación del borano, el ácido bórico, es muy estable y es un compuesto relativamente benigno para los seres humanos (**Figura 2**).

Los ácidos borónicos se consideran un tipo muy interesante de intermedios sintéticos debido, entre otras cosas, a sus propiedades como ácidos de Lewis suaves, su atenuada reactividad, su estabilidad y su facilidad de manipulación. Además, los

⁶ Búsqueda realizada a través de Web of KnowledgeSM, sólo se han incluido las publicaciones en cuyo título aparece la palabra 'boronic'.

ácidos borónicos se pueden considerar como compuestos "verdes" gracias a su baja toxicidad y a que su degradación final da lugar al ácido bórico, que es respetuoso con el medio ambiente. Son sólidos que tienden a existir como mezclas de anhídridos oligoméricos, en particular como boroxinas cíclicas de seis miembros. Por esta razón y otras muchas, los ésteres de los ácidos borónicos se suelen escoger como intermedios sintéticos muy a menudo (**Figura 2**).

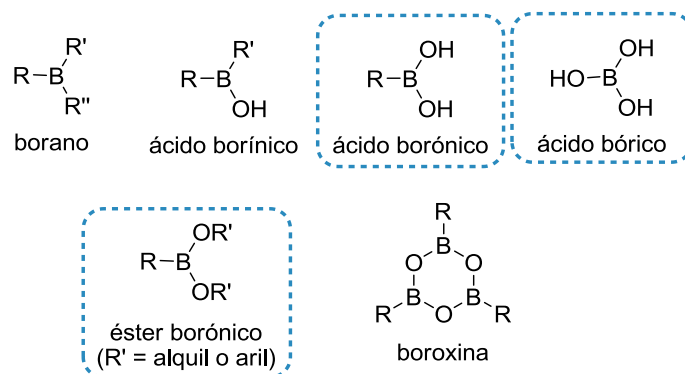


Figura 2

1.2. Tipos generales de ácidos borónicos

La reactividad y las propiedades de los derivados del ácido bórico son muy dependientes de la naturaleza del tipo de cadena carbonada (R) que está directamente unida al átomo de boro, que en realidad es el único sustituyente variable que poseen. Teniendo esto en cuenta, los ácidos borónicos se pueden clasificar en ácidos alquil-, alquenil-, alquinil- y arilborónicos.

1.2.1. Ácidos borónicos

La mayoría de los ácidos borónicos son sólidos cristalinos blancos que se pueden manipular al aire sin precauciones especiales. A temperatura ambiente, son químicamente estables y manifiestan esta estabilidad durante largos períodos de tiempo. No tienden a degradarse a su correspondiente ácido borínico o ácido bórico, incluso a altas temperaturas, ya que este proceso está termodinámicamente desfavorecido.⁷ Deben ser almacenados bajo una atmósfera inerte para minimizar la

⁷ Matteson, D. S. *Stereodirected Synthesis with Organoboranes*; Schleyer, P. V.; Trost, B. M.; Hafner, K.; Lehn, J. M., Eds.; Springer: Berlin, 1995, pp 1-20.

oxidación atmosférica y la autooxidación (proceso cinéticamente lento), a pesar de que la mayoría de ellos pueden ser manipulados al aire y son estables en agua en un amplio rango de pH.

Cuando se deshidratan, ya sea debido a un reactivo desecante, por medio de co-evaporación o a alto vacío, los ácidos borónicos forman anhídridos oligoméricos cíclicos y lineales tales como las boroxinas triméricas (**Figura 2**). Como consecuencia de su fácil deshidratación, los ácidos borónicos tienen puntos de fusión no muy fiables. Afortunadamente, el proceso de deshidratación no es muy frecuente cuando se emplean como intermedios sintéticos. A pesar de que muchas de sus reacciones más útiles, incluyendo la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, transcurren independientemente de la presencia de la molécula en el estado hidratado (por ejemplo, el ácido borónico libre o el anhídrido borónico), la presencia del anhídrido puede complicar los procesos de caracterización y análisis. Hay que añadir que las muestras secas de ácidos borónicos son propensas a descomponerse rápidamente tras la exposición al aire y los anhídridos borónicos se proponen como iniciadores del proceso de autooxidación.⁸ Por esta razón, es conveniente almacenarlos ligeramente húmedos.⁹ De hecho, las muestras comerciales suelen contener un pequeño porcentaje de agua para mejorar su conservación. Posiblemente, la coordinación de moléculas de agua o de iones hidróxido al átomo de boro ayuda a proteger a los ácidos borónicos de la acción del oxígeno.¹⁰ Todos estos inconvenientes y los problemas asociados con la formación de anhídridos, dan lugar a que los ésteres borónicos se utilicen como sustitutos de los ácidos borónicos.

Estructura y enlace

La estructura cristalina de rayos-X del ácido fenilborónico se publicó en 1977 por Rettig y Trotter.¹¹ Los cristales son ortorrómbicos y cada unidad asimétrica consta de dos moléculas distintas, unidas a través de un par de enlaces de hidrógeno O-H---O (**Figura 3A**). Cada dímero a su vez se une por enlaces de hidrógeno a cuatro unidades parecidas para dar una infinita formación de capas (**Figura 3B**). Este análisis

⁸ Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105-111.

⁹ Johnson, J. R.; Van Campen, M. G., Jr.; Grummit, Jr. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 111-115.

¹⁰ Johnson, J. R.; Van Campen, M. G., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 121-124.

¹¹ Rettig, S. J.; Trotter, J. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3071-3075.

cristalográfico de rayos-X también muestra la diferencia en la fuerza de los enlaces entre el C-B (1,568 Å) y el B-O (1.378 Å y 1.362Å). El enlace B-O posee un carácter parcial de doble enlace debido a los pares solitarios de los átomos de oxígeno y el orbital *p* vacante del boro, y esto hace que sea más corto que el enlace C-B.

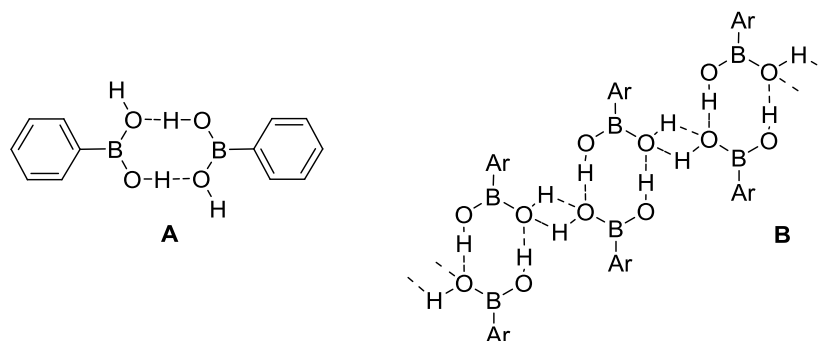
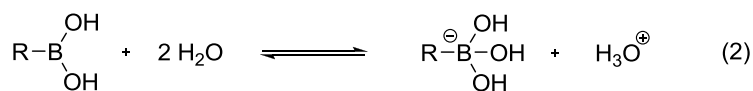
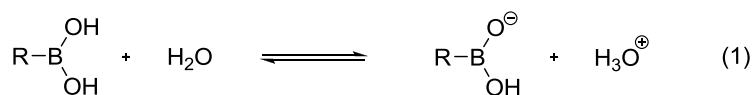


Figura 3

La mayoría de estos compuestos presentan un carácter polar conferido por la capacidad de formar enlaces de hidrógeno por parte de los grupos hidroxilo que contienen y por la acidez de Lewis que poseen. Los ácidos borónicos más pequeños son anfifílicos, aunque la polaridad de la zona del ácido bórico puede verse mitigada por un sustituyente del boro relativamente hidrófobo. La solubilidad parcial de muchos ácidos borónicos, tanto en agua (a pH neutro) como en disolventes orgánicos polares, puede complicar el aislamiento y la purificación de estos compuestos.

Como ya se ha mencionado, los ácidos borónicos tienen un orbital *p* vacío, lo que les confiere unas propiedades únicas como ácidos de Lewis orgánicos suaves que pueden coordinarse a moléculas básicas. Al hacerlo, los aductos resultantes tetraédricos adquieren una configuración similar a la del carbono. Así, a pesar de la presencia de dos grupos hidroxilo, el carácter ácido de la mayoría de los ácidos borónicos no es el de un ácido de Brønsted (Ej. 1, **Esquema 1**), sino el de un ácido de Lewis (Ej. 2, **Esquema 1**). Cuando se coordina a un ligando aniónico, aunque la carga negativa resultante se dibuja formalmente sobre el átomo de boro, se encontraría, en realidad, repartida sobre los tres heteroátomos.



Esquema 1

1.2.2. Derivados de ácidos borónicos

Normalmente los ácidos borónicos se manipulan mejor en forma de sus derivados de éster principalmente por razones de purificación y caracterización, ya que de esta manera los dos grupos hidroxilo están protegidos. Asimismo, la transformación de los grupos hidroxilo en otros sustituyentes como por ejemplo haluros puede aumentar la reactividad, lo que resulta necesario para determinadas aplicaciones sintéticas. A continuación, se describen los tipos más comunes de derivados de ácido bórico.

1.2.2.1. Boroxinas

Las boroxinas son los anhídridos ciclotriméricos de los ácidos borónicos. Son isoelectrónicas al benceno y, dependiendo del orbital *p* vacante del boro, pueden tener cierto carácter aromático. Por ejemplo, el análisis cristalográfico de rayos-X de la trifenilboroxina confirmó que es prácticamente plana.¹² Las boroxinas se sintetizan fácilmente mediante una deshidratación del ácido borónico correspondiente, ya sea por eliminación azeotrópica del agua o bien por un secado exhaustivo con ácido sulfúrico o pentóxido de fósforo.⁸ Estos compuestos se pueden utilizar como sustratos en muchas de las transformaciones sintéticas conocidas de los ácidos borónicos, pero raramente se utilizan como tales.

1.2.2.2. Ésteres borónicos

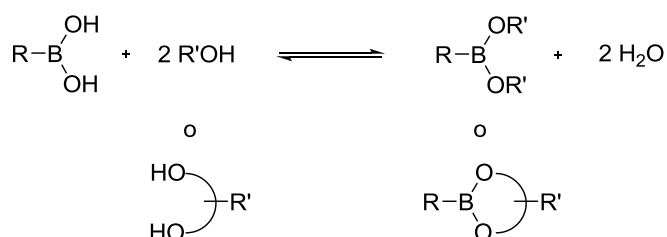
Al igual que ocurre con los ácidos carboxílicos, la sustitución de los grupos hidroxilo de los ácidos borónicos por grupos alcoxi- o ariloxi- originan ésteres. Los ésteres borónicos son menos polares y más fácilmente manejables que sus

⁸ Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105-111.

¹² Brock, C. P.; Minton, R. P.; Niedenzu, K. *Acta Crystallogr., Sect. C* **1987**, *43*, 1775-1779.

correspondientes ácidos, ya que no poseen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxilo y se da una donación parcial del par de electrones sin compartir de los átomos de oxígeno al orbital *p* vacío del boro. Los ésteres también pueden actuar como grupos protectores para mitigar la particular reactividad de los enlaces B-C. La mayoría de los ésteres borónicos de bajo peso molecular son líquidos a temperatura ambiente y se pueden purificar mediante destilación, pero también existen como sólidos cristalinos.¹³ Una de las aplicaciones más importantes de los ésteres borónicos es el uso de sus derivados quirales como inductores de quiralidad en reacciones estereoselectivas.

La síntesis de ésteres a partir de ácidos borónicos y alcoholes o dioles es sencilla (**Esquema 2**). El proceso global es un equilibrio y la reacción hacia la formación del éster se favorece cuando el producto final es insoluble en el disolvente de la reacción. Si no es así, la formación del éster se puede favorecer eliminando el agua que se produce durante la reacción (por destilación azeotrópica utilizando un aparato Dean-Stark o utilizando un agente desecante, como el MgSO_4 anhidro).



Esquema 2

Otro método de preparación de ésteres borónicos consiste en la transesterificación con ésteres dialquílicos pequeños, como es el caso de la preparación de boronatos de diisopropilo, en la que se destila el alcohol volátil que se va formando como subproducto durante el proceso de intercambio. Un método alternativo de síntesis de ésteres cíclicos, a partir de ácidos alquilborónicos sensibles al aire, consiste en el tratamiento de un diol con trialquilborohidruro de litio.¹⁴ Además, algunos etilboronatos cíclicos se pueden preparar mediante la reacción de polioles con

¹³ Ho, O. C.; Soundararajan, R.; Lu, J.; Matteson, D. S.; Wang, Z.; Chen, X.; Wei, M.; Willett, R. D. *Organometallics* **1995**, *14*, 2855-2860.

¹⁴ Garlaschelli, L.; Mellerio, G.; Vidari, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 597-600.

triethylborano a elevadas temperaturas.¹⁵ Uno de los primeros ejemplos sobre la formación de ésteres borónicos a partir de dioles y polioles se llevó a cabo en el grupo de Kuivila.¹⁶ En esta publicación se describe la preparación de varios ésteres del ácido fenilborónico por reacción de este último con azúcares, como el manitol y el sorbitol, y 1,2-dioles, como el catecol y el pinacol, en agua caliente.

Termodinámicamente, la estabilidad de los enlaces B-O en los ácidos borónicos y en sus derivados ésteres es comparable. Con lo cual, son cinéticamente vulnerables al ataque de agua y la hidrólisis tanto en agua como por simple exposición a la humedad atmosférica, es un proceso a tener en cuenta durante la manipulación de los mismos. De hecho, la hidrólisis es muy rápida para todos los ésteres acíclicos, como los borónicos del tipo **A** (**Figura 4**), y también para los cíclicos de tamaño pequeño sin impedimentos, tales como los preparados a partir de etilenglicol o propilenglicol (**B** y **C**) y los derivados de tartrato (**H**).¹⁷ Los ésteres de catecol (**G**) son otro tipo de ésteres muy común y se obtienen mediante las reacciones de hidroboração con catecolborano. Debido a la conjugación opuesta entre los oxígenos fenólicos y el anillo de benceno, estos derivados son ácidos de Lewis más fuertes y bastante sensibles a la hidrólisis.

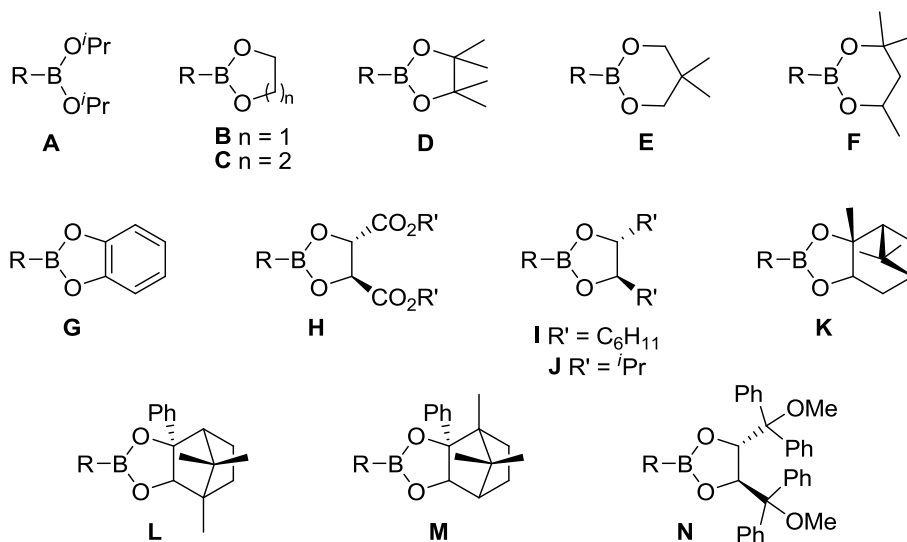


Figura 4

¹⁵ Dahlhoff, W. V.; Köster, R. *Heterocycles* **1982**, *18*, 421-449.

¹⁶ Kuivila, H. G.; Keough, A. H.; Soboczenski, E. J. *J. Org. Chem.* **1954**, *8*, 780-783.

¹⁷ (a) Haruta, R.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667-7669. (b) Roush, W. R.; Walts, A. G.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190.

Al contrario, la hidrólisis se puede reducir considerablemente en ésteres cíclicos alifáticos impedidos, tales como los derivados C2-simétricos **I**¹⁸ y **J**¹⁹ (**Figura 4**), derivados de pinacol (**D**),¹⁶ de pinanodiol (**K**)²⁰ y de dioles de Hoffmann derivados del alcanfor (**L** y **M**),²¹ así como en el éster más recientemente diseñado **N**.²² De hecho, muchos de estos ésteres borónicos tienden a ser estables a tratamientos acuosos y a cromatografía en gel de sílice.

1.2.2.3. Dialcoxiboranos y otros boranos heterocíclicos

Los dialcoxiboranos pueden sintetizarse de manera sencilla por reacción entre el borano y los correspondientes dioles en cantidades equimolares. De hecho, varios dialcoxiboranos cíclicos están descritos en la bibliografía, como por ejemplo el 4,4,6-trimetil-1,3,2-dioxaborinano **A**,²³ el 1,3,2-benzodioxaborol (catecolborano) **B**²⁴ y el pinacolborano **C**²⁵ (**Figura 5**). Estos reactivos de borohidruro se utilizan para llevar a cabo hidroboraciones y reducciones de grupos carbonilo y, más recientemente, se han usado como dadores de boro en reacciones de acoplamiento cruzado. También, los dialcoxiboranos se utilizan en reacciones de hidroboración de ésteres β,γ -insaturados.²⁶ Asimismo, se han publicado hidroboraciones con algunos boranos heterocíclicos con azufre **D**²⁷ y reacciones aldólicas y de Diels-Alder con oxazaborolidinonas **E**.²⁸

¹⁶ Kuivila, H. G.; Keough, A. H.; Soboczenski, E. J. *J. Org. Chem.* **1954**, *8*, 780-783.

¹⁸ Ditrich, K.; Bube, T.; Stürmer, R.; Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 1028-1030.

¹⁹ Matteson, D. S.; Kandil, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3831-3834.

²⁰ Ray, R.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 449-450.

²¹ Herold, T.; Schrott, U.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.* **1981**, *111*, 359-374.

²² (a) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287-8297. (b) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9194-9200.

²³ Woods, W. G.; Strong, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4667-4671.

²⁴ Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1816-1818.

²⁵ Tucker, C. E.; Davidson, J.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482-3485.

²⁶ Panek, J. S.; Xu, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5288-5290.

²⁷ Thaisrivongs, S.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3243-3246.

²⁸ (a) Takasu, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1990**, 194-196. (b) Sartor, D.; Saffrich, J.; Helmchen, G. *Synlett* **1990**, 197-198. (c) Kiyooka, S.-I.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2276-2278.

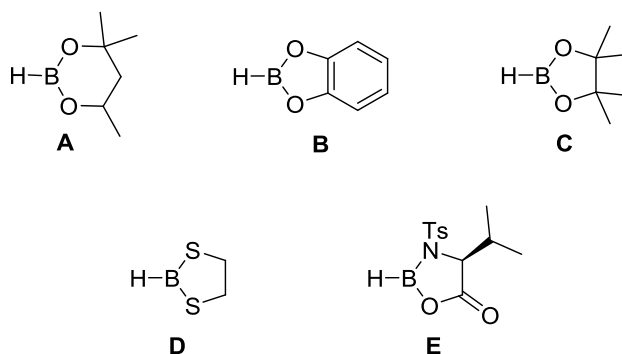


Figura 5

1.2.2.4. Ésteres diboronílicos

Los ésteres diboronílicos más utilizados habitualmente por su interés sintético son el B_2cat_2 **A**²⁹ y el B_2pin_2 **B**³⁰ (Figura 6). Estos reactivos están disponibles comercialmente y, aunque el B_2cat_2 sigue siendo un reactivo caro para aplicaciones sintéticas, hoy en día el B_2pin_2 se puede conseguir a un precio razonable en algunas casas comerciales. Uno de los avances más significativos en la química de los ácidos borónicos de la pasada década es el descubrimiento de la utilización de estos compuestos diboronílicos en distintas reacciones de adición y de acoplamiento cruzado muy efectivas catalizadas por metales de transición.³¹

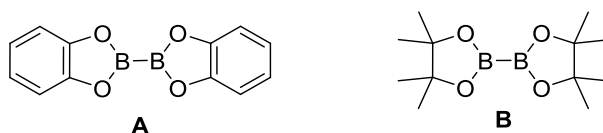


Figura 6

1.2.2.5. Dihaloboranos

Estos compuestos son altamente electrófilos, y su importancia reside en su capacidad para participar en reacciones que no afectan a los ácidos borónicos y sus ésteres. Por ejemplo, para la aminación oxidante del enlace B-C de boronatos se requiere la transformación de ésteres borónicos a los dicloruros correspondientes.

²⁹ Anastasi, N. R.; Waltz, K. M; Weerakoon, W. L.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2003**, 22, 365-369.

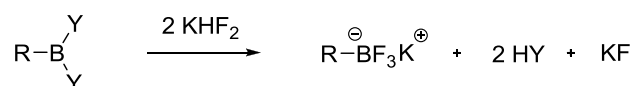
³⁰ Ishiyama, T.; Murata, M.; Ahiko, T.-A.; Miyaura, N. *Org. Synth.* **2000**, 77, 176-182.

³¹ (a) Marder, T. B.; Norman, N. C. *Topics Catal.* **1998**, 5, 63-73. (b) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 611, 392-402. (c) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem. Rec.* **2004**, 3, 271-280. (d) Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 1535-1553.

Existen varios métodos para la preparación de alquil-y arildicloroboranos, pero sólo unos pocos de ellos utilizan los ácidos borónicos o sus ésteres como sustratos.³²

1.2.2.5. Sales de trifluoroborato

Los organotrifluoroboratos son derivados de ácidos borónicos monoméricos y cristalinos fácilmente manipulables y muy estables a la humedad y al aire. Se pueden preparar fácilmente mediante el procedimiento descrito por Vedejs³³ y también a partir de ésteres borónicos³⁴ (**Esquema 3**).



Y = grupo heteroatómico

Esquema 3

Son muchas las aplicaciones de los organotrifluoroboratos³⁵ y representan una alternativa muy útil a los ácidos y ésteres borónicos y organoboranos en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura³⁶ y en otras reacciones, como las adiciones 1,2 y 1,4 catalizadas por Rh,³⁷ los acoplamientos a aminas y alcoholes promovidos por Cu³⁸ y las alilaciones de aldehídos.³⁹ Los trifluoroboratos son estables frente a numerosos reactivos que a menudo son un problema para otras especies de boro. Por ejemplo, teniendo en cuenta la fortaleza de los enlaces F-B, podemos ver el uso de las sales de organotrifluoroboratos como una manera de proteger el orbital vacante del

³² (a) Brown, H. C.; Salunkhe, A. M.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1170-1175. (b) Brown, H. C.; Salunkhe, A. M.; Argade, A. B. *Organometallics* **1992**, *11*, 3094-3097.

³³ (a) Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020-3027. (b) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hitchcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460-2470.

³⁴ Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153-2155.

³⁵ (a) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623-3658. (b) Darses, S.; Genêt, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288-325. (c) Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* **2009**, *12*, 811-823.

³⁶ (a) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275-286. (b) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013-2030. (c) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261.

³⁷ (a) Pucheault, M.; Darses, S.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3552-3557. (b) Ros, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6289-6292. (c) Gendrineau, T.; Genêt, J.-P.; Darses, S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3486-3489.

³⁸ (a) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381-1384. (b) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397-4400.

³⁹ (a) Thadani, A. N.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3827-3830. (b) Carosi, L.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5913-5915.

boro de una reacción electrofílica con un oxidante fuerte. De esta manera, se puede conservar el enlace C-B intacto mientras que se manipulan otros grupos funcionales distantes dentro de la misma molécula.⁴⁰

1.3. Métodos directos de preparación de ácidos borónicos y sus ésteres

Debido a la importancia cada vez mayor de los ácidos borónicos como intermedios sintéticos, se han desarrollado nuevos métodos de preparación que transcurren en condiciones cada vez más suaves y eficientes. Tanto es así, que muchos de ellos están disponibles comercialmente. En la bibliografía se pueden encontrar infinidad de métodos de preparación,⁴¹ que van desde la histórica oxidación⁴² o hidrólisis de trialquilboranos hasta la funcionalización C-H por borilación directa catalizada por metales de transición. Algunos de los métodos más comunes y/o actuales se presentan a continuación.

1.3.1. Captura de intermedios organometálicos con boratos

Éste es uno de los primeros métodos, y probablemente el más común y barato, de preparación de ácidos borónicos y ésteres. Se puede aplicar para la síntesis de ácidos y ésteres de arilo,⁴³ alquenilo,⁴⁴ alquinilo,⁴⁵ alquilo⁴⁶ y alilo.⁴⁷ Este método consiste en hacer reaccionar un intermedio organometálico fuerte (un derivado de Li o Mg, entre otros) con un éster de borato a baja temperatura (**Esquema 4**). El uso de este tipo de organometálicos constituye el inconveniente principal de este método, ya que este tipo de compuestos presentan una baja compatibilidad con grupos funcionales y exigen condiciones rigurosamente anhidras. En el caso de la síntesis de

⁴⁰ Molander, G. A.; Ribagorda, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11148-11149.

⁴¹ *Boronic Acids*; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.

⁴² Mirviss, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3051-3056.

⁴³ (a) Das, S.; Alexeev, V. L.; Sharma, A. C.; Geib, S. J.; Asher, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7719-7722.
(b) Evans, D. A.; Katz, J. L.; Peterson, G. S.; Hintermann, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12411-12413.

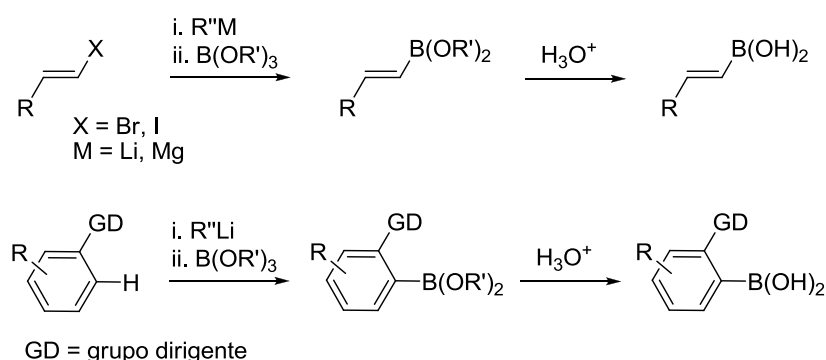
⁴⁴ Brown, H. C.; Bhat, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 21-24.

⁴⁵ Matteson, D. S.; Peacock, K. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 369-371.

⁴⁶ Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316-1319.

⁴⁷ (a) Blais, J.; L'Honoré, A.; Soulié, J.; Cadot, P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 323-337. (b) Stürmer, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 59-60.

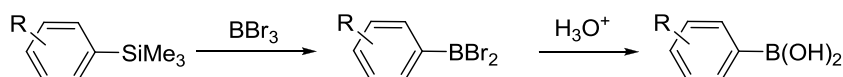
ácidos arilborónicos, la presencia de un grupo dirigente, como por ejemplo aminas, éteres, anilidas, ésteres o amidas, originan una *orto*-metalación directa.⁴⁸



Esquema 4

1.3.2. Transmetalación directa

Los ácidos aril-⁴⁹ y alquenoilborónicos⁵⁰ se pueden sintetizar mediante una transmetalación directa de trialquilsilanos y estannanos con un haluro de boro tal como el tribromuro de boro (**Esquema 5**). Parece que el aparente control termodinámico de esta reacción se debe a la mayor estabilidad de los enlaces B-C y Si(Sn)-B de los productos obtenidos, que la de los respectivos enlaces B-Br y Si(Sn)-C de los sustratos.



Esquema 5

Los ácidos alquenoilborónicos también se pueden sintetizar a partir de intermedios de zirconoceno, preparados a partir de la hidrozirconización de alquinos terminales.⁵¹

1.3.3. Acoplamiento de electrófilos y compuestos de diboro (Reacción de Miyaura)

Este método se desarrolló como una alternativa más suave a la reacción con organomagnesianos o reactivos de organolitio. Cabe destacar que este método

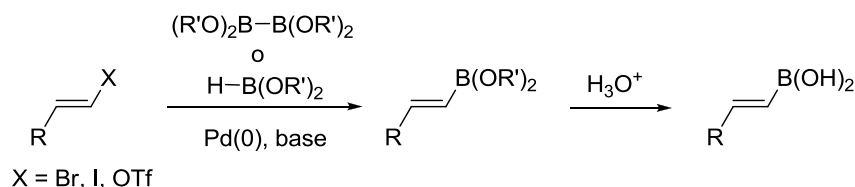
⁴⁸ (a) Caron, S.; Hawkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2054-2055. (b) Kristensen, J.; Lysén, M.; Vedso, P.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1435-1437.

⁴⁹ Sharp, M. J.; Cheng, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5093-5096.

⁵⁰ Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14670-14671.

⁵¹ Cole, T. E.; Quintanilla, R.; Rodewald, S. *Organometallics* **1991**, 10, 3777-3781.

permite la preparación de nuevos ácidos borónicos de arilo,⁵² akenilo⁵³ y alilo⁵⁴ utilizando sustratos con una variedad mayor y siendo compatible con distintos grupos funcionales en condiciones suaves utilizando como catalizadores metales de transición (**Esquema 6**). El grupo de Miyaura⁵⁵ publicó que los ésteres diboronílicos, tales como el B₂pin₂ (**Figura 6B**), reaccionan con bromuros, yoduros y triflatos en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd y usando unas condiciones suaves.



Esquema 6

En el caso de los ácidos alquenilborónicos, la geometría del alqueno del sustrato se mantiene en el producto final. En este caso, sin embargo, se necesitan bases más fuertes para conseguir buenos rendimientos.⁵⁶

1.3.4. Hidroboración de compuestos insaturados

Desde su descubrimiento en 1956 por Brown y Rao,⁵⁷ la hidroboración se considera uno de los métodos más usados para la preparación de compuestos de organoboro. Existen diversos tipos de hidroboraciones descritos en la bibliografía, tanto catalizados por metales de transición como no catalizados.⁵⁸

1.3.4.1. Hidroboración de alquinos

Con esta metodología se obtienen ácidos alquenilborónicos, puede ser *cis* o *trans* dependiendo de las condiciones, en procesos que pueden ser o no catalizados (**Esquema 7** y **Esquema 8**). Por ejemplo, cuando un alquino terminal se somete a una

⁵² (a) Wilson, D. A.; Wilson, C. J.; Moldoveanu, C.; Resmerita, A-M.; Corcoran, P.; Hoang, L. M.; Rosen, B. M.; Percec, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1800-1801. (b) Yamamoto, T.; Morita, T.; Takagi, J.; Yamakawa, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5766-5769.

⁵³ Occhiato, E. G.; Galbo, F. L.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7324-7330.

⁵⁴ (a) Ishiyama, T.; Ahiko, T.-A.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6889-6892. (b) Sebelius, S.; Wallner, O. A.; Sazabó, K. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3065-3068.

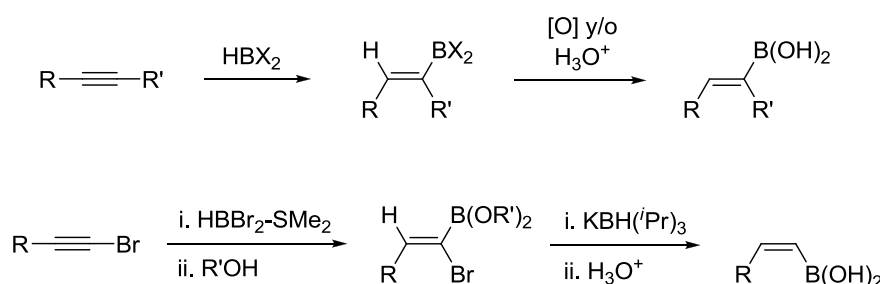
⁵⁵ Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508-7510.

⁵⁶ (a) Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001-8006. (b) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Kamon, A.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 284-290.

⁵⁷ (a) Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694-5695. (b) Brown, H. C. *Hydroboration*; Brown, H. C., Ed.; W. A. Benjamin/Cummings: Reading MA, New York, 1962.

⁵⁸ Vogels, C. M.; Westcott, S. A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 687-699.

hidroboración térmica no catalizada, se da una hidroboración *cis* de manera altamente regioselectiva, originando ácidos *trans*-2-sustituidos alquénilborónicos enlazándose el boro al carbono terminal.⁵⁹ En este caso, es necesario que los reactivos de boro utilizados sean impedidos estéricamente, para evitar más de una adición en el proceso.⁶⁰ Otro método no catalizado es la hidroboración regioselectiva de bromoalquinos desarrollado por Brown e Imai.⁶¹ A diferencia de la hidroboración térmica, el proceso global consiste en una hidroboración *trans* indirecta.



Esquema 7

Por otro lado, también se han llevado a cabo reacciones de hidroboración *cis* de alquinos catalizadas por distintos metales de transición (Ti, Zr, Rh, Ni, Au, Cu, etc.)⁶² utilizando pinacolborano como agente de hidroboración. Esta reacción también se ha extendido a alenos, originando ésteres alquénilborónicos.⁶³ Por último, en el grupo de Miyaura⁶⁴ se ha conseguido una manera de obtener ácidos *cis*-alquénilborónicos mediante una hidroboración *trans* directa catalizada por Rh o Ir (**Esquema 8**).

⁵⁹ (a) Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5249-5255. (b) Hoffmann, R. W.; Dresely, S. *Synthesis* **1988**, 103-106.

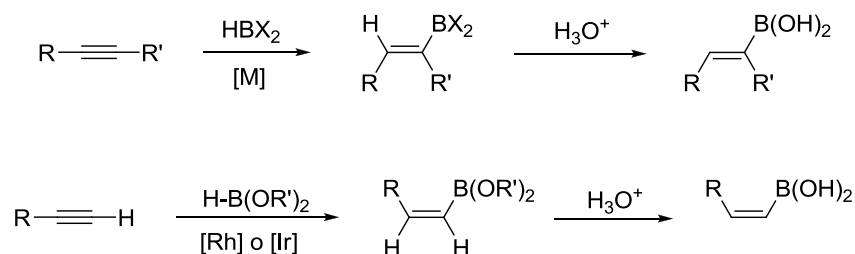
⁶⁰ Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3834-3840.

⁶¹ Brown, H. C.; Imai, T. *Organometallics* **1984**, *3*, 1392-1395.

⁶² Ti: (a) He, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1696-1702. Zr: (b) Wang, Y. D.; Kimball, G.; Prashada, A. S.; Wanga, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777-8780. Rh: (c) Cid, J.; Carbó, J. J.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1512-1521. Ni: (d) Pereira, S.; Srebnik, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3283-3286. Au: (e) Leyva, A.; Zhang, X.; Corma, A. *Chem. Commun.* **2009**, 4947-4949. Cu: (f) Lipshutz, B. H.; Bošković, A. V.; Aue, D. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10183-10186.

⁶³ (a) Yamamoto, Y.; Fujikawa, R.; Yamada, Y.; Miyaura, N. *Chem. Lett.* **1999**, 1069-1070. (b) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5744-5747.

⁶⁴ Ohmura, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4990-4991.



Esquema 8

Recientemente, el grupo de Hoveyda ha desarrollado una hidroboración, que da lugar a ésteres alquenilborónicos catalizada por NHC-Cu y utilizando B_2pin_2 , altamente selectiva en la que se produce la inserción del boro en el carbono interno del alquino terminal.⁶⁵

1.3.4.2. Hidroboración de alquenos

Los procesos ya mencionados de hidroboración, tanto catalizados o no, resultan métodos muy útiles para la síntesis de ésteres alquilborónicos cuando se llevan a cabo sobre alquenos.⁶⁶ Las hidroboraciones asimétricas de alquenos con agentes de hidroboración quirales⁶⁷ o catalizadores de Rh quirales⁶⁸ constituyen una ruta bien establecida de obtención de ésteres alquilborónicos quirales o de los correspondientes alcoholes o aminas tras la oxidación estereoespecífica del enlace B-C.

Además, se han sintetizado ésteres alilborónicos o sus correspondientes alcoholes a partir de 1,3-dienos⁶⁹ en presencia de un reactivo de hidroboración y catalizadas por distintos metales de transición (p.e., Pd, Rh, Ni o Pt).

1.3.5. Bismetación de compuestos insaturados

Durante estas dos últimas décadas, se ha desarrollado otro método muy interesante de preparación de ésteres borónicos de alquenilo, alquilo y alilo que consiste en la reacción catalizada por metales de transición (p.e., Pd, Pt, Cu, Ni, Rh) de

⁶⁵ Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859-7871.

⁶⁶ (a) Männig, D.; Nöth, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 878-879. (b) Crudden, C. M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695-4712.

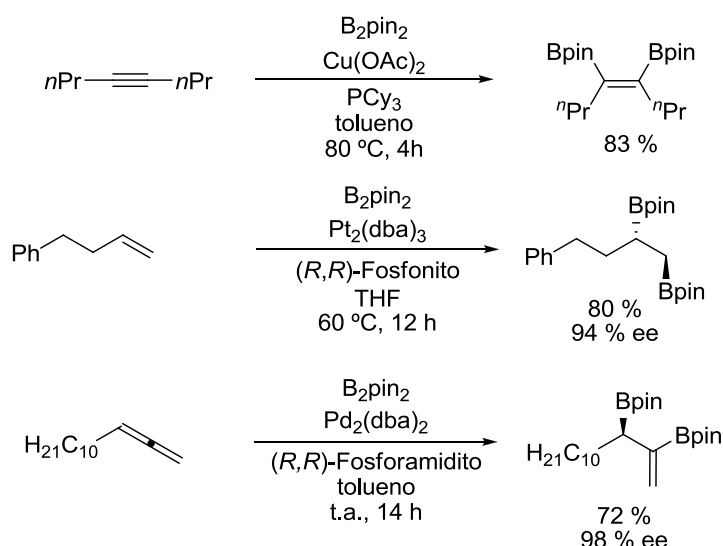
⁶⁷ (a) Brown, H. C.; Singaram, B. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 287-293. (b) Thomas, S. P.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1896-1898.

⁶⁸ (a) Crudden, C. M.; Hleba, Y. B.; Chen, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9200-9201. (b) Smith, S. M.; Takacs, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1740-1741.

⁶⁹ (a) Satoh, M.; Nomoto, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3789-3792. (b) Ely, R. J.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2534-2535.

compuestos bimetalicos de los grupos principales (M-M', M = B, M' = Si, Sn, B, etc.) con alquinos, alquenos, dienos y alenos.⁷⁰ El término “metálico” usado en este contexto indica solamente que el heteroátomo es menos electronegativo que el carbono. De esta manera se logra sintetizar compuestos borilados mucho más elaborados, que ofrecen una elevada versatilidad sintética y que presentan la ventaja de poder ser funcionalizados selectivamente. También podemos encontrar algún ejemplo de diboración catalizada por bases de Lewis.⁷¹

En la bibliografía se han descrito muchos ejemplos de diboración de alquinos⁷² y versiones enantioselectivas de diboración de alquenos⁷³ y alenos⁷⁴ (**Esquema 9**).



Esquema 9

Esta metodología también se puede aplicar a compuestos poliinsaturados.⁷⁵ En este caso, la adición bimetalica a 1,3-dienos es un proceso particularmente importante, ya que permite la preparación de compuestos con 2 funcionalizaciones

⁷⁰ (a) Marder, T. B.; Norman, N. C. *Top. Catal.* **1998**, *5*, 63-73. (b) Beletskaya, I.; Moberg, C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2320-2354.

⁷¹ Bonet, A.; Pubill-Ulldemolins, C.; Bo, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7158-7161.

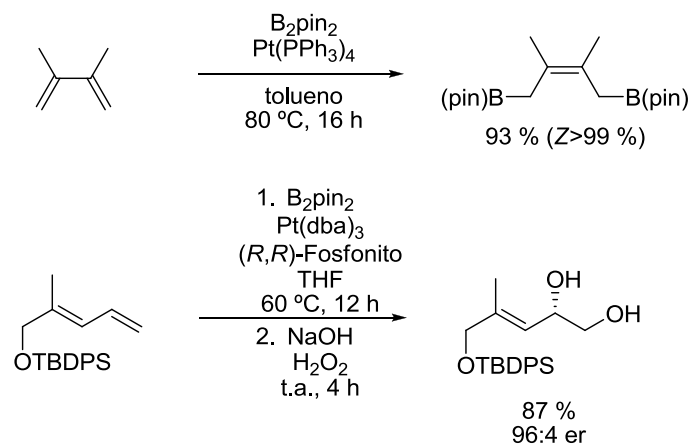
⁷² (a) Iwadate, N.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2548-2549. (b) Yoshida, H.; Kawashima, S.; Takemoto, Y.; Okada, K.; Ohshita, J.; Takaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 235-238.

⁷³ (a) Morgan, J. B.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702-8703. (b) Ramírez, J.; Lillo, V.; Segarra, A. M.; Fernández, E. *C. R. Chimie* **2007**, *10*, 138-151. (c) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13210-13211.

⁷⁴ (a) Pelz, N. F.; Woodward, A. R.; Burks, H. E.; Sieber, J. D.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16328-16329. (b) Burks, H. E.; Liu, S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8766-8773. (c) Burks, H. E.; Morken, J. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4717-4725.

⁷⁵ Dang, L.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2009**, 3987-3995.

metálicas alílicas, iguales o distintas, en un solo paso y que posteriormente pueden seguir siendo manipuladas. La mayoría de las reacciones de diboración de 1,3-dienos son catalizadas por Pt, aunque podemos encontrar en la bibliografía algún ejemplo con Ni.⁷⁶ La primera reacción de diboración sobre dienos catalizada por Pt(0) se desarrolló en el grupo de Miyaura (**Esquema 10**).⁷⁷ En esta reacción se obtienen los productos de una adición 1,4 *syn* del B₂pin₂ con elevados rendimientos y alta estereoselectividad. En un intento de llevar a cabo este tipo de reacciones de manera asimétrica, el grupo de Norman⁷⁸ preparó varios complejos de Pt con diboranos quirales, pero la inducción asimétrica no resultó significativa. Recientemente, el grupo de Morken ha publicado varios ejemplos de diboración enantioselectiva de dienos lineales y cíclicos⁷⁹ catalizada por Pt(0) con ligandos quirales en presencia de B₂pin₂ (**Esquema 10**).⁸⁰ En este caso, los productos diborilados se oxidan directamente a alcoholes o se utilizan como sustratos en alilaciones de compuestos carbonílicos.



Esquema 10

Asimismo se pueden encontrar ejemplos de reacciones de borilsililación⁸¹ y borilestannilación⁸² de distintas especies insaturadas (**Esquema 11**).⁸³

⁷⁶ J. Ely, R.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4348-4351.

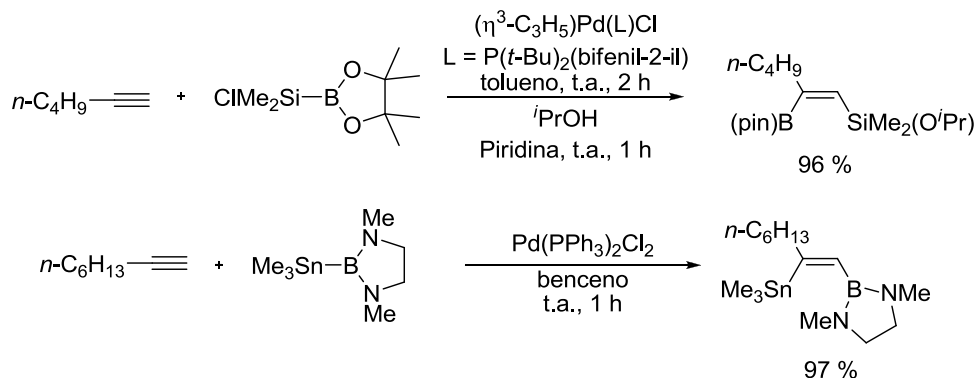
⁷⁷ Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Comm.* **1996**, 2073-2074.

⁷⁸ Clegg, W.; Johann, T. R. F.; Marder, T. B.; Norman, N. C.; Orpen, A. G.; Peakman, T. M.; Quayle, M. J.; Rice, C. R.; Scott, A. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1431-1438.

⁷⁹ Hong, K.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9102-9108.

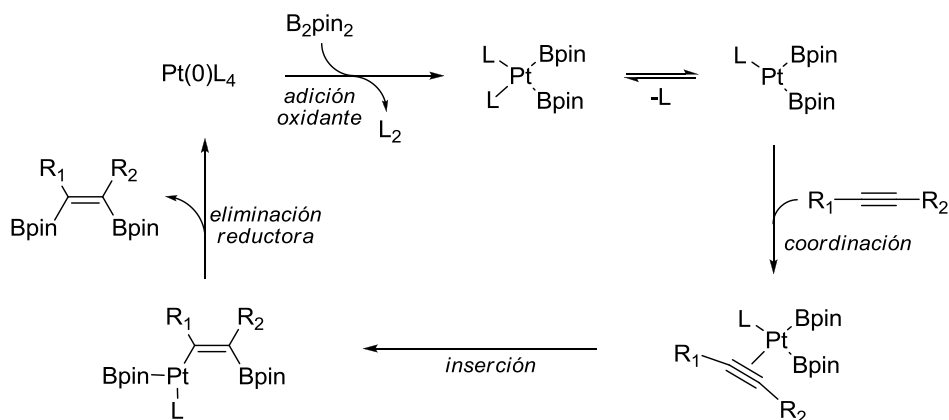
⁸⁰ (a) Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9134-9135. (b) Schuster, C. H.; Li, B.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7906-7909. (c) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Ferris, G. E.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 521-524.

⁸¹ Alquinos: (a) Ohmura, T.; Oshima, K.; Taniguchi, H.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12194-12196. Alquenos: (b) Suginome, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11015-11016.



Esquema 11

El mecanismo general⁸⁴ de estas reacciones comienza con una adición oxidante por parte del reactivo bimetálico al catalizador. A continuación tienen lugar la coordinación y la inserción del enlace múltiple C-C en el enlace Pt-B y finalmente una eliminación reductora del segundo enlace Pt-B (**Esquema 12**).⁸⁵ La regioselectividad del proceso depende tanto de factores estéricos como de factores electrónicos, y se puede controlar utilizando diferentes condiciones catalíticas.



Esquema 12

Alenos: (c) Ohmura, T.; Taniguchi, H.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13682-13683. 1,3-Dienos: (d) Suginome, M.; Matsuda, T.; Yoshimoto, T.; Ito, Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1567-1569. (e) Gerdin, M.; Moberg, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 749-753.

⁸² Alquinos: (a) Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Sakakura, T.; Shimada, S.; Tanaka, M. *Organometallics* **1996**, *16*, 5450-5452. (b) Singidi, R. R.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2622-2625. Alenos: (c) Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1863-1864. Dienos: (d) Sato, Y.; Saito, N.; Mori, M. *Chem. Lett.* **2002**, 18-19.

⁸³ Review: Toshimichi Ohmura, T.; and Michinori Suginome, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 29-49.

⁸⁴ Se ha escogido Pt como catalizador y B₂pin₂ como agente bismetálico para ejemplificar y simplificar el esquema mecanístico.

⁸⁵ Cui, Q.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics* **1997**, *16*, 1355-1364.

1.3.6. Borilación directa mediante activación C-H

Un método de preparación de boronatos, que llama especialmente la atención, es la borilación directa de hidrocarburos catalizada por metales de transición. Se trata de un protocolo de síntesis de distintos compuestos de organoboro átomo-económico, eficiente, elegante y respetable con el medio ambiente. La borilación de distintos alcanos, alquenos, arenos y posiciones bencílicas de alquilarenos, utilizando distintos metales (p.e. Re, Rh, Ir, Ru, Pd) como catalizadores y distintos agentes borilativos (H-Bpin y B₂pin₂), facilita el acceso a compuestos de boro alquílicos, alquenílicos, arílicos o heteroarílicos y bencílicos respectivamente (**Esquema 13**).⁸⁶

Este tipo de borilación directa fue descrita por primera vez sobre alcanos por el grupo de Hartwig, para ello se utilizaron condiciones fotoquímicas (Re, Fe, W),⁸⁷ que dieron lugar a los ésteres borónicos con alta regioselectividad. Con este mismo fin, también se pueden utilizar condiciones térmicas (Rh y Ru).⁸⁸ Además, varios grupos de investigación han publicado distintos procedimientos eficientes para la borilación de arenos, utilizando como catalizadores Re,^{87b} Rh⁸⁹ e Ir,⁹⁰ y, en particular, para la funcionalización de polímeros.⁹¹ Asimismo, se han descrito funcionalizaciones alquenílicas⁹² utilizando Rh y Pd como catalizadores. La utilización de Pd/C como

⁸⁶ Mkhalid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890-931.

⁸⁷ (a) Waltz, K.M.; Hartwig, J. F. *Science* **1997**, *277*, 211-213. (b) Chen, H.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391-3393.

⁸⁸ Para Rh: (a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1995-1997. (b) Lawrence J. D.; Takahashi M.; Bae C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334-15335. Para Ru: (c) Murphy, J. M.; Lawrence J. D.; Kawamura, K.; Incarvito, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13684-13685.

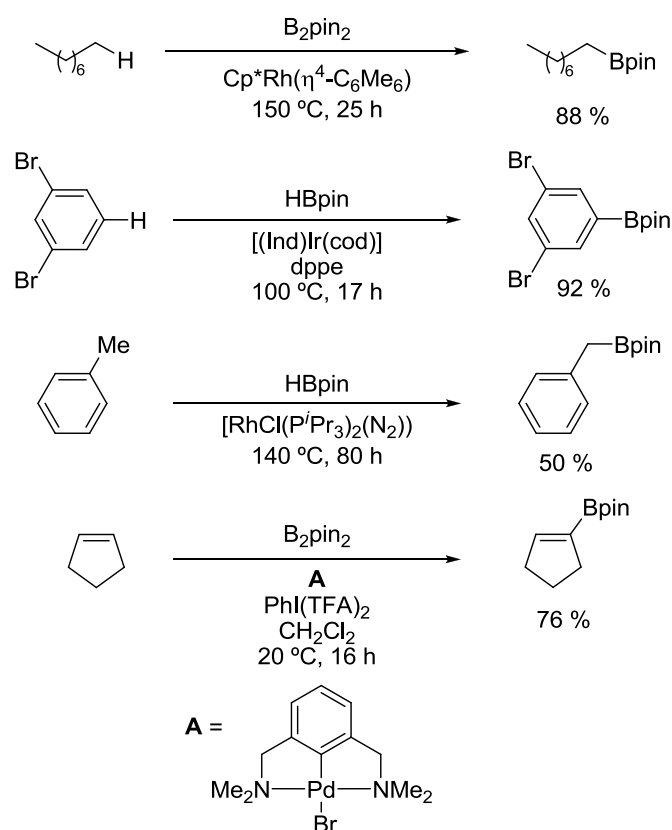
⁸⁹ (a) Cho, J.-Y.; Iverson, C. N.; Smith, M. R., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868-12869. (b) Shimada, S.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168-2171. (c) Murata, M.; Odajima, H.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 1980-1982.

⁹⁰ (a) Cho, J.-Y.; Tse, M.K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305-308. (b) Ishiyama, T.; Nobuta, Y.; Hartwig, J. F.; Miyaaura, N. *Chem. Commun.* **2003**, 2924-2925. (c) Mkhalid, I. A. I.; Coventry, D. N.; Albesa-Jove, D.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Perutz, R. N.; Marder, T. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 489-491. (d) Robbins, D. W.; Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068-4069.

⁹¹ (a) Bae, C.; Hartwig, J. F.; Chung, H.; Harris, N. K.; Switek, K. A.; Hillmyer, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6410-6413. (b) Jo, T. S.; Kim, S. H.; Shin, J.; Bae, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1656-1657.

⁹² (a) Mkhalid, I. A. I.; Coupes, R. B.; Edes, S. N.; Coventry, D. N.; Souza, F. A. S.; Thomas, R. L.; Hall, J. J.; Bi, S.-W.; Lin, Z.; Marder, T. B. *Dalton Trans.* **2008**, 1055-1064. (b) Selander, N.; Willy, B.; Szabó, K. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4051-4053.

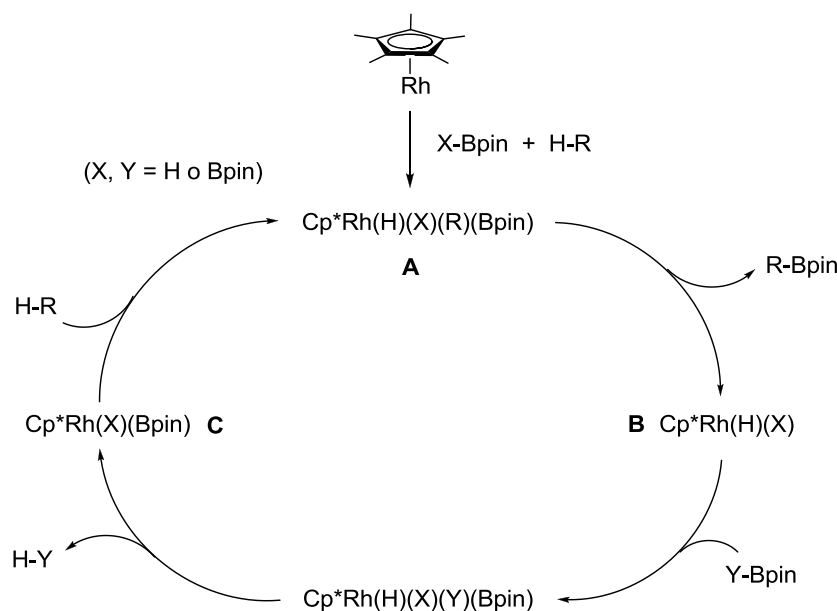
catalizador origina una funcionalización C-H bencílica selectiva a partir de alquilbencenos.⁹³



Esquema 13

En lo que se refiere al mecanismo por el que transcurre este tipo de borilaciones, se pueden diferenciar dos vías importantes de activación: a) activación C-H mediante una adición oxidante o procesos de metátesis σ al catalizador y b) activación del enlace B-B o B-H, dependiendo del agente de borilación usado, mediante transmetalación o mediante adición oxidante.

⁹³ Ishiyama, T.; Ishida, K.; Takagi, J.; Miyauro, N. *Chem. Lett.* **2001**, 1082-1083.



Esquema 14

Por ejemplo, en los procesos catalizados por Rh(I) el mecanismo propuesto implica a las especies Rh(III)-Rh(V). Según esta propuesta una adición oxidante del B₂pin₂ o del H-Bpin a un complejo de Rh(III) **B**, seguido de una eliminación de H₂ o H-Bpin, daría lugar a la especie de Rh(III) **C**. A continuación se produciría una adición oxidante o una metátesis σ de un alcano al complejo de Rh(III) **C** y una eliminación reductora de un 1-borilalcano desde el intermedio de Rh(V) **A**, regenerando la especie de Rh(III) **B**.^{88a,94} Esta proposición mecanística se encuentra avalada con estudios teóricos.⁹⁵ En el caso del Ir, el mecanismo parece ser similar al propuesto para el Rh(I) y, aunque todavía no está bien dilucidado, los estudios computacionales parecen indicar la participación de un ciclo catalítico de Ir(III)-Ir(V).⁹⁶ Asimismo, se han estudiado otros complejos de metales de transición como catalizadores del proceso.⁹⁷

⁸⁸ (a) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, 287, 1995-1997.

⁹⁴ Ishiyama, T.; Miyauchi, N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 3-11.

⁹⁵ (a) Wan, X.; Wang, X.; Luo, Y.; Takami, S.; Kubo, M.; Miyamoto, A. *Organometallics* **2002**, 21, 3703-3708. (b) Hartwig, J. F.; Cook, K. S.; Hapke, M.; Incarvito, C.; Fan, Y.; Webster, C. E.; Hall, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2538-2552.

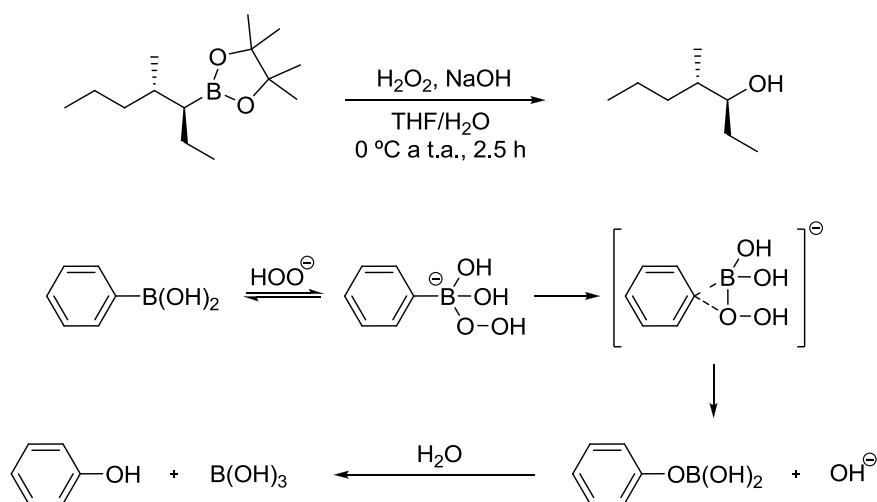
⁹⁶ Tamura, H.; Yamazaki, H.; Sato, H.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16114-16126.

⁹⁷ Braunschweig, H.; Colling, M. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 223, 1-51.

1.4. Algunas reacciones de los derivados de ácidos borónicos

1.4.1. Oxidación

El tratamiento de los ácidos borónicos y sus ésteres con peróxido de hidrógeno alcalino constituye una metodología clásica para obtener los correspondientes alcoholes. Se desarrolló en la primera mitad del siglo pasado para los derivados de ácidos borónicos de arilo, alquilo o alquenilo,⁹⁸ originando fenoles, alcoholes y aldehídos o cetonas, respectivamente.⁹⁹ Desde el punto de vista sintético, la preparación de alcoholes quirales alifáticos tiene una gran relevancia ya que cuando un alquilboronato α -quiral se somete a condiciones oxidantes se obtiene el correspondiente alcohol con retención de la configuración (**Esquema 15**).¹⁰⁰



Esquema 15

El mecanismo de la oxidación básica acuosa transcurre a través de un estado de transición en el que se produce una migración del boro al oxígeno y del oxígeno al carbono *ipso* (**Esquema 15**).¹⁰¹ Asimismo, con la mayoría de los derivados de ácido borónico se pueden emplear oxidantes suaves, tales como *N*-óxido de trimetilamina

⁹⁸ Arilo: (a) Ainley, A. D.; Challenger, F. J. *Chem. Soc.* **1930**, 2171-2180. Alquilo y alquenilo: (b) Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 105-111.

⁹⁹ Brown, H. C.; Basavaiah, D.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3808-3810.

¹⁰⁰ Tripathy, P. B.; Matteson, D. S. *Synthesis* **1990**, 200-206.

¹⁰¹ Kuivila, H. G.; Armour, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5659-5662.

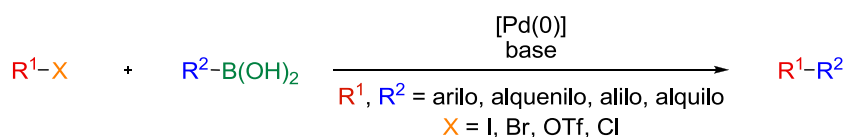
anhidra,¹⁰² oxono,¹⁰³ y perborato de sodio,¹⁰⁴ que producen oxidaciones más limpias que con peróxido de hidrógeno.

1.4.2. Procesos de formación de enlaces C-C

De las reacciones que existen en química orgánica aquellas que implican la formación de enlaces C-C resultan ser las más interesantes, ya que, entre otras cosas, este proceso puede ser un paso fundamental para la síntesis de moléculas complejas a partir de moléculas más sencillas.¹⁰⁵ Este tipo de reacciones son imprescindibles en el desarrollo de nuevas generaciones de materiales orgánicos con novedosas propiedades electrónicas, ópticas o mecánicas. Los compuestos de organoboro están involucrados en muchas de estas reacciones de formación de enlaces C-C, y esto es, precisamente, lo que los convierte en unos intermedios sintéticos tan interesantes.

1.4.2.1. Acoplamiento cruzado con electrófilos carbonados catalizado por Pd (Acoplamiento de Suzuki)

En este contexto, las reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura en las que se utilizan compuestos de organoboro son una poderosa herramienta debido a su simplicidad operacional, su naturaleza benigna con el medio ambiente y la estabilidad térmica de los agentes transmetalantes. Esta reacción se conoce como acoplamiento de Suzuki, reacción de Suzuki o acoplamiento de Suzuki-Miyaura, y consiste en la reacción de acoplamiento cruzado, catalizada por Pd y en presencia de una base, entre compuestos de organoboro y electrófilos orgánicos (haluros orgánicos o triflatos), lo que da lugar a la formación de enlaces C-C (**Esquema 16**).



Esquema 16

¹⁰² Kabalka, G. W.; Hedgecock, H. C., Jr. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1776-1779.

¹⁰³ Webb, K. S.; Levy, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5117-5118.

¹⁰⁴ Matteson, D. S.; Moody, R. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1091-1095.

¹⁰⁵ *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A.; Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

Los factores que contribuyen a la versatilidad de esta reacción son, entre otros, la disponibilidad de los reactivos y las condiciones suaves de reacción. Además, esta reacción de acoplamiento ofrece varias ventajas adicionales, como por ejemplo ser compatible con una amplia gama de grupos funcionales, no ser demasiado sensible al agua, y transcurrir, generalmente, de manera regio- y estereoselectiva. Al mismo tiempo, el subproducto inorgánico que se forma durante la reacción no es tóxico y se puede eliminar fácilmente del crudo de reacción. De esta manera, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura no sólo resulta adecuado para los laboratorios, sino también para procesos industriales. Sin duda, esta reacción es la responsable de que los ácidos borónicos y sus ésteres sean algunos de los intermedios más utilizados en síntesis orgánica.

Suzuki y Miyaura publicaron el primer ejemplo de este tipo de acoplamientos en 1979. En esta publicación se describía un acoplamiento catalizado por Pd(0) entre alquénilboranos o catecolatos y haluros de arilo.^{2b} Desde entonces, se han desarrollado importantes mejoras mediante la optimización de distintos parámetros de reacción, tales como el catalizador (p.e., Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂), los ligandos (p.e., fosfinas, carbenos *N*-heterocíclicos), las bases que se emplean (p.e., Na₂CO₃, K₃PO₄, CsF), los disolventes (p.e., tolueno, DME, THF, mezclas con H₂O) y los aditivos (p.e., Cu₂O). Evidentemente, estos continuos avances se revisan con regularidad.¹⁰⁶ En la actualidad, esta reacción se produce con ácidos borónicos, ésteres borónicos y sales de trifluoroborato de arilo, alquénilo, aquénilo y alquilo y una gran variedad de electrófilos dependiendo de las condiciones utilizadas, habiéndose establecido un orden de reactividad relativa para los electrófilos I >> Br > OTf >> Cl.¹⁰⁷

Los derivados borónicos más utilizados para este tipo de acoplamiento son los de arilo y alquénilo, debido a que los intermedios birarílicos y alquénílicos que originan respectivamente pueden utilizarse como fragmentos para la síntesis de muchos tipos

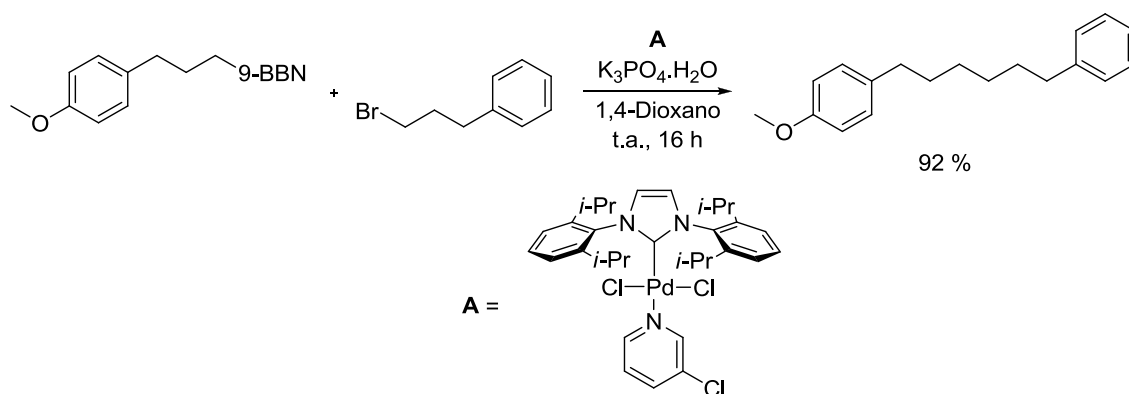
² (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

¹⁰⁶ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469. (c) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722-6737. (d) Valente, C.; Organ, M. G. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011, Vol. 1, pp 213-263.

¹⁰⁷ Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.

de productos farmacéuticos, herbicidas, y productos naturales, así como materiales de ingeniería (p.e., polímeros conductores, alambres moleculares, cristales líquidos, etc). Los derivados de alquínilo son menos empleados en reacciones de Suzuki porque son ácidos de Lewis más fuertes y se hidrolizan fácilmente.

En la última década, el número de publicaciones de acoplamientos de Suzuki con derivados alquilborónicos de ácidos, ésteres y sales de trifluoroborato ha aumentado considerablemente.^{36b,108} Esto se debe a una mejora en las condiciones de reacción, que evita la tendencia a sufrir β -eliminaciones de dichos derivados alquilborónicos. El interés de este tipo de acoplamiento de Suzuki radica en la versatilidad de métodos suaves para la síntesis de los boranos alquílicos de partida, la facilidad de incorporación de ligandos de boro no transferibles y la excelente compatibilidad con gran cantidad de grupos funcionales. En la actualidad, se pueden encontrar acoplamientos $C(sp^3)-C(sp^3)$ entre derivados alquilborónicos y electrófilos alquílicos en condiciones cuidadosamente optimizadas (**Esquema 17**).¹⁰⁹



Esquema 17

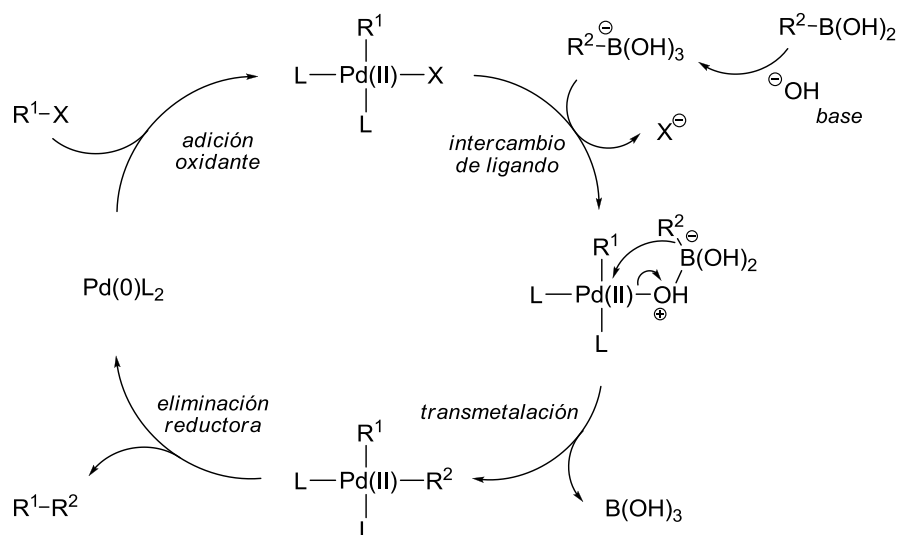
El mecanismo de reacción aceptado para la reacción que utiliza bases acuosas, comienza con una adición oxidante del haluro o pseudohaluro de arilo, alquénilo o alquilo al Pd(0), formando un haluro de Pd(II) intermedio, seguido por una transmetalación con el organoboro y una eliminación reductora final que origina el producto de acoplamiento cruzado y regenera el catalizador (**Esquema 18**). En la mayoría de los casos, la etapa limitante es la adición oxidante y con haluros de arilo y

³⁶ (b) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2013-2030.

¹⁰⁸ (a) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568. (b) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417-1492.

¹⁰⁹ Valente, C.; Baglione, S.; Candito, D.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Chem. Commun.* **2008**, 735-737.

1-alquenilo, los grupos electrón-atrayentes aceleran esta etapa. Parece, además, que la etapa de la transmetalación está facilitada por la formación de un anión boronato tetracoordinado mediada por la base, aunque estudios recientes cuestionan este mecanismo en el caso de ácidos arilborónicos.¹¹⁰



Esquema 18

1.4.2.2. Alilación de compuestos carbonílicos

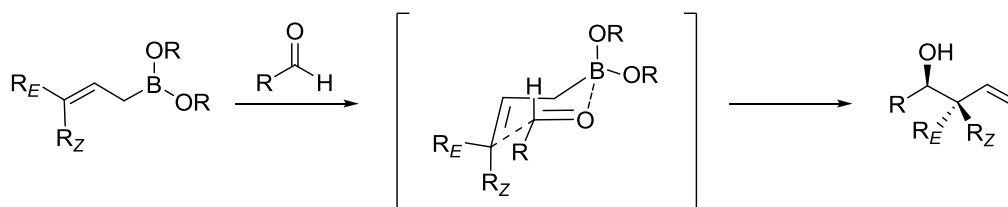
La adición de un compuesto organometálico a un compuesto carbonílico representa un importante proceso en química orgánica sintética porque en un solo paso, se forma un nuevo enlace C-C y se transforma el organoborano en otro grupo funcional. La adición nucleofílica de alilboronatos a compuestos carbonílicos se descubrió por primera vez en 1974.¹¹¹ En el caso de los aldehídos, la reacción de alilación origina alcoholes homoalílicos secundarios con alto stereocontrol (**Esquema 19**). Esta reacción es, por tanto, otra de las que convierten a los alilboronatos en unos intermedios tan útiles para la síntesis orgánica.^{41,112}

⁴¹ *Boronic Acids*; Hall, D. G., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.

¹¹⁰ Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.

¹¹¹ Blais, J.; L'Honoré, A.; Soulié, J.; Cadiot, P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *78*, 323-337.

¹¹² (a) Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000; Capítulo 10, p 299-401. (b) Chemler, S. R.; Roush, W. R. *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000; Capítulo 11, pp 403-490. (c) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293. (d) Elford, T. G.; Hall, D. G. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*; Hall, D. G.; Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011, Vol. 2, pp 393-425.



Esquema 19

En realidad, los alilboronatos reaccionan espontáneamente con aldehídos sin necesidad de catalizador, es decir, no necesitan un activador externo. La reacción transcurre a través un estado de transición de seis miembros, que se dispone de manera similar a una conformación de silla, en el que se establece una coordinación entre el átomo de boro y el oxígeno carbonílico del aldehído (**Esquema 19**). Brown propuso que la fuerza de esta interacción es el factor determinante de la velocidad de reacción y que, por ello, los alilboronatos más reactivos son aquellos que tienen el átomo de boro más electrofílico.¹¹³ Algunos años después, Omoto y Fujimoto realizaron estudios teóricos usando un método *ab initio* MO, y encontraron una buena correlación entre la electrofilia del átomo de boro calculada teóricamente y la energía de activación del estado de transición.¹¹⁴ La nucleofilia de la posición y del alilboronato también es importante para la reactividad del mismo. Además se ha comprobado que los alilboronatos sustituidos con grupos que reducen la densidad de electrones en dicha posición son menos reactivos que los correspondientes alilboronatos que no los tienen. En definitiva, la elevada estereoselectividad del proceso parece ser una consecuencia directa del estado de transición cíclico compacto, dado que este modelo predice con exactitud el resultado estereoquímico de la mayoría de alilboraciones.

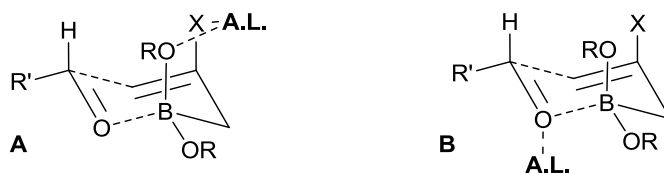
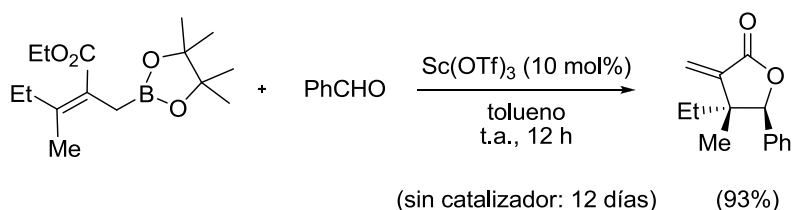
Recientemente, se ha llevado a cabo la activación de alilboronatos usando ácidos de Lewis¹¹⁵ y en esta nueva versión catalítica se observa la misma estereoespecificidad que se observaba en la versión térmica. En un principio se puede pensar que, debido al mecanismo de auto-activación que se da en la reacción con condiciones térmicas, el uso de un agente externo no tiene ninguna ventaja. Además, el propio ácido de Lewis podría competir con el átomo de boro por el aldehído pudiendo darse un mecanismo de cadena abierta menos selectivo. Sin embargo, en el

¹¹³ Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Pellechia, P. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1868-1874.

¹¹⁴ Omoto, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8331-8336.

¹¹⁵ Hall, D. G. *Synlett* **2007**, 1644-1655.

grupo de Hall se demostró que el uso de ácidos de Lewis en la reacción de alilación aumenta la velocidad de la reacción.¹¹⁶ Asimismo, basándose en estudios mecanísticos y cinéticos, propusieron un estado de transición bimolecular, con una conformación de silla, similar al de las adiciones térmicas (**Esquema 20**).¹¹⁷ El efecto catalítico parece que proviene de un aumento en la electrofilia del átomo de boro, tras la unión del ión metálico a uno de los oxígenos del boronato (**A**) en vez de la coordinación al oxígeno carbonílico (**B**). De esta manera, la coordinación del ácido de Lewis a los oxígenos del boronato podría afectar a la superposición del par de electrones del oxígeno con el orbital *p* vacío del átomo de boro. Debido a esto, el boro se hace más deficiente en electrones y se compensa mediante el fortalecimiento de la interacción boro-carbonilo, disminuyendo así la energía de activación de la reacción.



Esquema 20

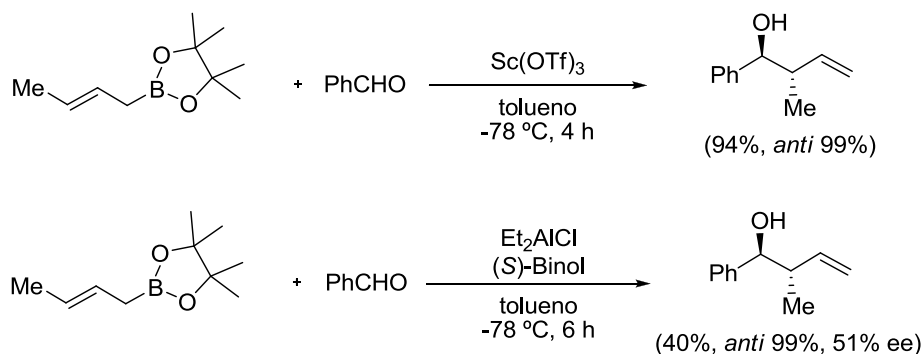
El grupo de Miyaura publicó el primer estudio del efecto en la aceleración de los ácidos de Lewis en la alilboración de compuestos carbonílicos, obteniéndose los alcoholes homoalílicos con altos rendimientos, de manera regio- y distereoselectiva. Su versión asimétrica, utilizando como catalizadores el AlCl_3 y el $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ con un inductor quiral en condiciones suaves ($-78\text{ }^\circ\text{C}$), transcurrió con una enantioselectividad moderada (**Esquema 21**).¹¹⁸ En ausencia del ácido de Lewis la reacción no tiene lugar.

¹¹⁶ (a) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4732-4739. (b) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4412-4428.

¹¹⁷ Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4518-4519.

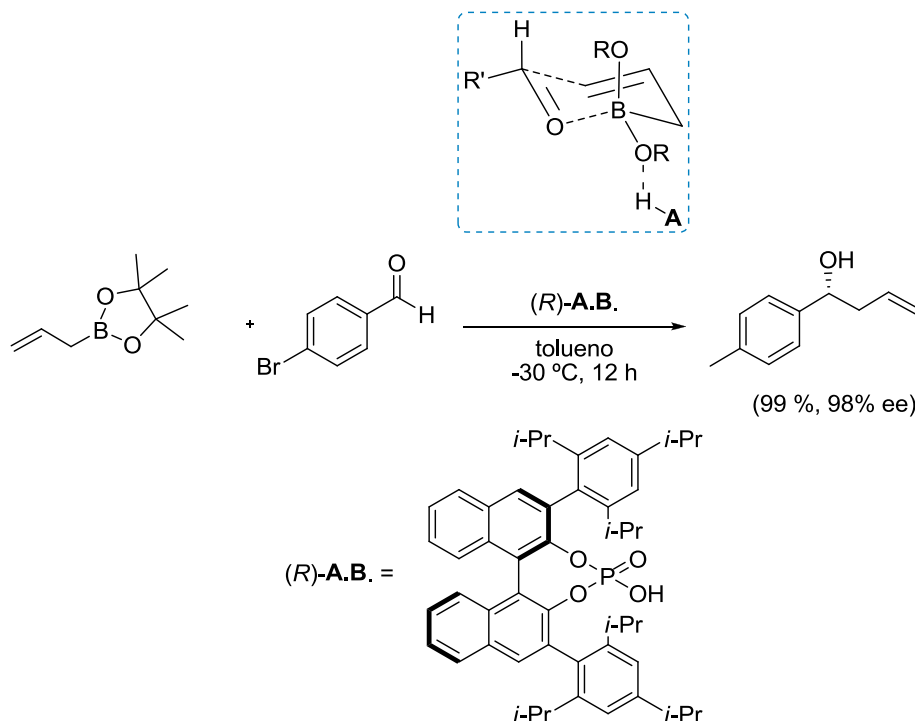
¹¹⁸ Ishiyama, T.; Ahiko, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12414-12415.

Los resultados de esta reacción se racionalizaron mediante un estudio teórico de cálculos de química cuántica.¹¹⁹



Esquema 21

Más recientemente, se están utilizando ácidos de Brønsted como catalizadores con alilboronatos y aldehídos (**Esquema 22**) en reacciones de adición asimétrica.¹²⁰ En el estado de transición propuesto se produce una coordinación entre el hidrógeno del ácido de Brønsted y uno de los átomos de oxígeno del boronato.

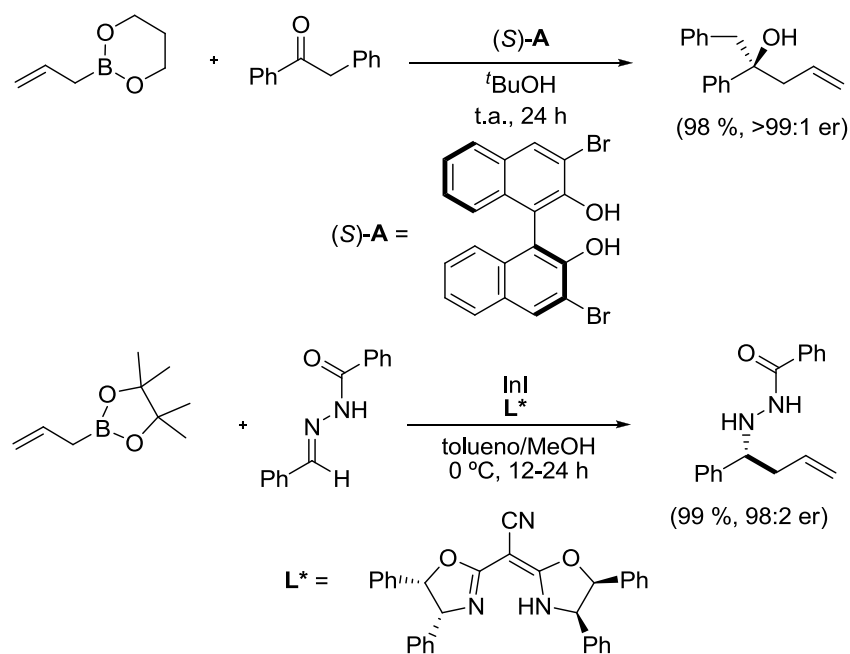


Esquema 22

¹¹⁹ Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12519-12526.

¹²⁰ (a) Jain, P.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11884-11886. (b) Yus, M.; González-Gómez, J.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774-7854.

Además de aldehídos, las reacciones de adición de alquilboronatos también se pueden dar con otros electrófilos como cetonas¹²¹ y derivados de iminas,¹²² dando lugar a alcoholes terciarios o a aminas, respectivamente (**Esquema 23**). Además, en la actualidad las reacciones de alilación estereoselectiva de alilboronatos a compuestos carbonílicos se pueden llevar a cabo en presencia de cantidades catalíticas de metales y de ligandos quirales.¹²³



Esquema 23

¹²¹ Barnett, D. S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8679-8682.

¹²² Chakrabarti, A.; Konishi, H.; Yamaguchi, M.; Schneider, U.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1838-1841.

¹²³ Zhang, P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 12550-12551.

2. Ciclaciones de 1,6-eninos catalizadas por metales

El desarrollo de nuevas reacciones de ciclación a partir de compuestos sencillos acíclicos es uno de los principales objetivos en síntesis orgánica. El uso de metales de transición como catalizadores supuso una notable mejora con respecto a las reacciones de ciclación no catalizadas ya existentes y ha permitido el descubrimiento de vías de reactividad alternativas.¹²⁴ Dependiendo de los grupos funcionales y de las condiciones experimentales, se pueden encontrar diferentes tipos de transformaciones sintéticas para la obtención de derivados cíclicos. Estas transformaciones generalmente proceden con altos niveles de economía atómica¹²⁵ y selectividad, y en muchos casos se pueden llevar a cabo a gran escala. Las reacciones de ciclación de 1,*n*-eninos catalizadas por metales de transición constituyen algunas de las más importantes estrategias para la síntesis de estructuras carbo- o heterocíclicas altamente funcionalizadas.^{124g,126} También se pueden encontrar distintos procesos tándem intra- o intermoleculares para la construcción de especies orgánicas mucho más complejas.¹²⁷

Aunque se han descrito reacciones estequiométricas de eninos promovidas por distintos complejos de metales de transición, tales como Ti, Zr, Co, Ni, Fe o Zn,¹²⁸ las versiones catalíticas son sintéticamente mucho más útiles.

¹²⁴ (a) Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081-1119. (b) Negishi, E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press, Oxford, 1991; Vol 5, pp 1163-1184. (c) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *Synlett* **1992**, 539-546. (d) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49-92. (e) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662. (f) Frühauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523-596. (g) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127-2198. (h) Sohel, S. M. A.; Liu, R.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269-2281. (i) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636. (j) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.

¹²⁵ (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477. (b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695-705.

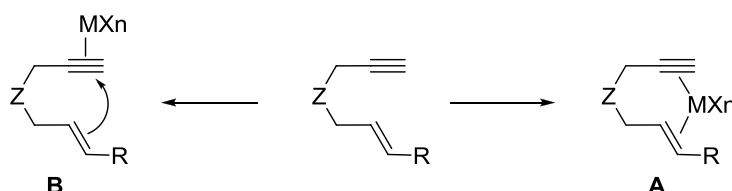
¹²⁶ (a) Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S.-Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-393. (b) Trost, B. M.; Toste, D. F.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067-2096. (c) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834. (d) Echavarren, A. M.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431-436. (e) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271-2296. (f) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315. (g) Herrero-Gomez, E.; Echavarren, A. M. *Handbook of Cyclization Reactions*; Ma, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009, Vol. 2, pp 625-686. (h) Majumdar, K. C. *RSC Advances* **2011**, *1*, 1152-1170.

¹²⁷ (a) Malacria, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289-306. (b) Tietze, L. F.; Haunert, F. *Stimulating Concepts in Chemistry*; Vögtle, F.; Stoddart, J. F.; Shibasaki, M., Eds.; Wiley VCH: Weinheim, Germany, 2000, pp 39-64. (c) Chapman, C. J.; Frost, C. G. *Synthesis* **2007**, 1-21. (d) Youn, S. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2597-2605. (e) Li, J.; Lee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4269-4287.

¹²⁸ Ti: (a) Takayama, Y.; Gao, Y.; Sato, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 851-853. (b) Urabe, H.; Suzuki, K.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10014-10027. (c) Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*,

Se pueden distinguir dos rutas principales en la ciclación de eninos en función del sitio de coordinación del metal (**Esquema 24**):

- a) Si el metal se coordina simultáneamente a ambas insaturaciones, es decir, se coordina tanto al alquino como al alqueno se obtiene un complejo del tipo **A**.
- b) Si el metal sólo se coordina al alquino, tipo **B**, se puede producir un ataque nucleófilo por parte del alqueno.



Esquema 24

Ambos complejos dan lugar a las transformaciones conocidas como cicloisomerizaciones. Una cicloisomerización se define como una reacción en la que una sección de la cadena de un compuesto, que contiene dos posiciones insaturadas carbono-carbono o carbono-heteroátomo, se isomeriza, generando uno o más sistemas cíclicos, con la consiguiente pérdida de una o varias de las insaturaciones, y sin una pérdida o ganancia (formal) de ningún átomo.¹²⁹ Desde el descubrimiento de la reacción de tipo Alder-eno catalizada por Pd en 1984 por el grupo de Trost,¹³⁰ se han estudiado infinidad de reacciones de cicloisomerización y de procesos tándem de adición/cicloisomerización con gran variedad de catalizadores y de sustratos. Como se puede ver en el **Esquema 25**, los eninos pueden reaccionar en presencia de distintos metales para generar una gran variedad de carbociclos y heterociclos, como por

1245-1255. (d) Takayama, Y.; Okamoto, S.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3559-3560. (e) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Synlett* **2000**, 753-775. (f) Nakajama, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 4-6. Zr: (g) Pagenkopf, B. L.; Lund, E. C.; Livinghouse, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4421-4438. (h) Miura, K.; Funatsu, M.; Saito, H.; Ito, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9059-9062. Co: (i) Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3517-3525, y sus referencias. Ni: (j) Chowdhury, S. K.; Amarasinghe, K. K. D.; Heeg, M. J.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6775-6776. (k) Chowdhury, S. K.; Amarasinghe, K. K. D.; Heeg, M. J.; Montgomery, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 370-372. Fe o Zn: (l) Yamazaki, S.; Yamada, K.; Yamamoto, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 257-264.

¹²⁹ Lloyd-Jones, G. C. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 215-236.

¹³⁰ Trost, B. M.; Lautens, M.; Hung, M. H.; Carmichael, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7641-7643.

ejemplo: a) dienos cíclicos de 5 miembros **A₁** y/o **A₂**,^{131,132} b) derivados de bicilo[4.2.0]octeno **B**,¹³³ c) derivados de biciclo[4.1.0]hepteno **C**,¹³⁴ d) cicloalquenos fusionados de 7 miembros **D**,¹³⁵ e) vinilcicloalquenos resultantes de una transposición **E**,¹³⁶ f) derivados de metilenciclopentano alcoxilados **F**,¹³⁷ g) derivados de ciclopentano con un doble enlace exocíclico **G**¹³⁸ y h) ciclos de 7 miembros **H**.¹³⁹

¹³¹ Reacciones Alder-eno con Pd: (a) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781-1783. (b) Trost, B. M.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4887-4890. (c) Trost, B. M.; Chen, S. -F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6053-6054. (d) Trost, B. M.; Lautens, M.; Chan, C.; Jebaratnam, D. S.; Mueller, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636-644. (e) Trost, B. M.; Gelling, O. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8233-8236. (f) Wartenberg, F. -H.; Hellendahl, B.; Blechert, S. *Synlett* **1993**, 539-540. (g) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9206-9218.

¹³² Reacciones Alder-eno con otros metales, Ru: (a) Trost, B. M.; Surivet, J-P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592-15602. Rh: (b) Liu, F.; Liu, Q.; He, M.; Zhang, X.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3531-3534. (c) Nicolaou, K. C.; Li, A.; Ellery, S. P.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293-6295. Pt: (d) Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Synthesis* **2003**, 2898-2902. Ni/Zn: (e) Ikeda, S.; Daimon, N.; Sanuki, R.; Odashima, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1797-1806.

¹³³ (a) Trost, B. M.; Yanai, M.; Hoogsteen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5294-5295. (b) Odabachiana, Y.; Gagosz, F. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 379-386. (c) Xia, J-B.; Liu, W-B.; Wang, T-M.; You, S-L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6442-6446.

¹³⁴ (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869. (b) Bruneau, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328-2334. (c) Chao, C-M.; Beltrami, D.; Toullec, P. Y.; Michelet, V. *Chem. Commun.* **2009**, 6988-6990. (d) Nishimura, T.; Kawamoto, T.; Nagaosa, M.; Kumamoto, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1638-1641.

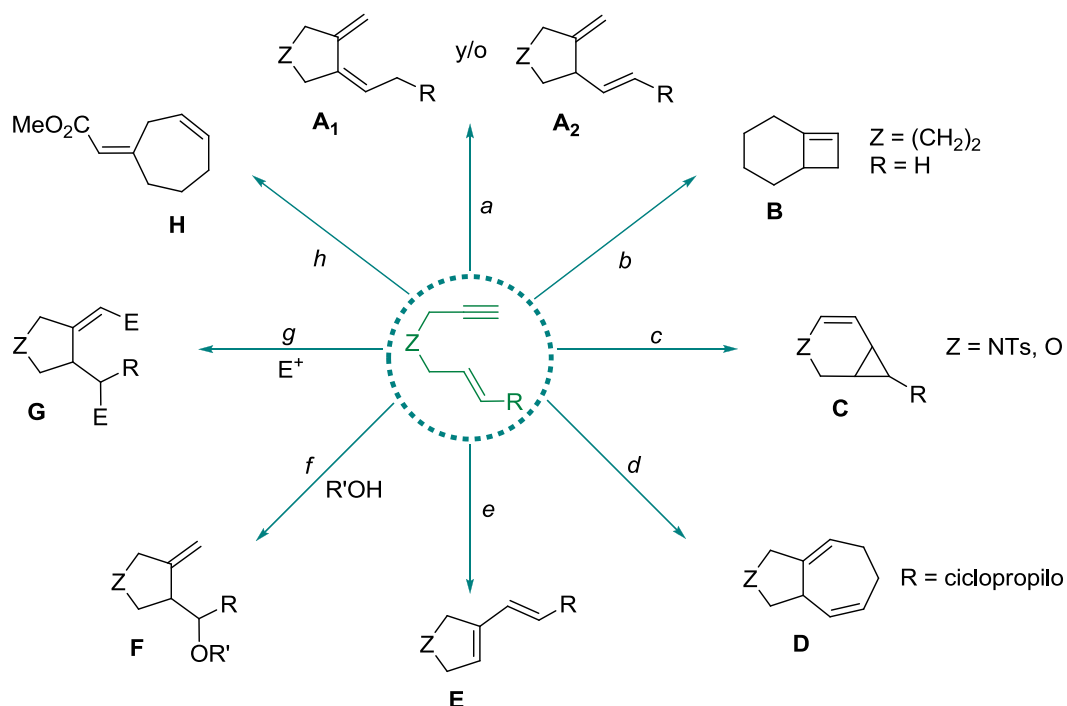
¹³⁵ (a) Trost, B. M.; Toste, F. D.; Shen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2379-2380. (b) Saito, A.; Ono, T.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6437-6443. (c) Fürstner, A.; Majima, K.; Martín, R.; Krause, H.; Kattinig, E.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992-2004.

¹³⁶ (a) Ho-Oh, C.; Youn-Bang, S.; Yun-Rhim, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 887-888. (b) Lee, S. I.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, 371-384. (c) Sato, T.; Onuma, T.; Nakamura, I.; Terada, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4992-4995.

¹³⁷ (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550. (b) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520. (c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406. (d) Charruault, L.; Michelet, V.; Taras, R.; Gladiali, S.; Genêt, J-P. *Chem. Commun.* **2004**, 850-851. (e) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693. (f) Buzas, A. K.; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1141-1144. (g) Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892-7895. (h) Wang, W.; Yang, J.; Wang, F.; Shi, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 3859-3869.

¹³⁸ Montchamp, J. L.; Neghisi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5345-5346.

¹³⁹ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9728-9729.



Esquema 25

2.1. Cicloisomerizaciones de eninos tipo Alder-eno

La reacción de tipo Alder-eno se define como un proceso pericíclico de seis electrones entre un alqueno con un hidrógeno alílico y un enlace múltiple deficiente de electrones, que origina la formación de dos enlaces σ y la migración de un enlace π .¹⁴⁰ En un principio estas reacciones se producían en condiciones térmicas.¹⁴¹ Sin embargo, gracias al desarrollo de las versiones catalizadas por metales de transición se ha podido ampliar su aplicabilidad, las condiciones bajo las que transcurren se han suavizado y han aumentado la regio, la estereo y la diastereoselectividad.

¹⁴⁰ (a) Oppolzer, W. C.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, 17, 476-486. (b) Oppolzer, W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 876-890. (c) Taber, D. F. *Intramolecular Diels-Alder and Alder-ene Reactions*; Springer-Verlag: Berlin, 1984, pp 40-54. (d) Snider, B. B. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press, Oxford, 1991; Vol. 5, pp 1-28. (e) Mikami, K.; Shimizu, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1021-1050.

¹⁴¹ Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 476-486.

La cicloisomerización de eninos de tipo Alder-eno se ha llevado a cabo con distintos complejos de Pd,^{131, 142} Ru,^{132a, 143} Rh,^{132b, 144} Pt,^{126e, 136b} Ti,¹⁴⁵ Co,^{128i, 146} Ir,¹⁴⁷ Ni/Cr,^{132e, 148} Fe^{135c, 149} y Ag.¹⁵⁰

Los tres mecanismos más generalizables que se han propuesto para este tipo de reacciones (**Esquema 26**) son los siguientes:

a) La hidrometalación del alquino con una especie M-H, lo que conduce al alquenilmetal **A**.

¹²⁶ (e) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271-2296.

¹²⁸ (i) Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3517-3525.

¹³¹ Reacciones Alder-eno con Pd: (a) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781-1783. (b) Trost, B. M.; Lautens, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4887-4890. (c) Trost, B. M.; Chen, S. -F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6053-6054. (d) Trost, B. M.; Lautens, M.; Chan, C.; Jebaratnam, D. S.; Mueller, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 636-644. (e) Trost, B. M.; Gelling, O. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8233-8236. (f) Wartenberg, F. -H.; Hellendahl, B.; Blechert, S. *Synlett* **1993**, 539-540. (g) Trost, B. M.; Gutierrez, A. C.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9206-9218.

¹³² (a) Trost, B. M.; Surivet, J.-P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592-15602. (b) Liu, F.; Liu, Q.; He, M.; Zhang, X.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3531-3534. (e) Ikeda, S.; Daimon, N.; Sanuki, R.; Odashima, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1797-1806.

¹³⁵ (c) Fürstner, A.; Majima, K.; Martín, R.; Krause, H.; Kattnig, E.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992-2004.

¹³⁶ (b) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

¹⁴² (a) Trost, B. M.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586-4588. (b) Trost, B. M.; Lee, D. C.; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651-654. (c) Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701-703. (d) Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268-4278. (e) Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255-4267. (f) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633.

¹⁴³ (a) Nishida, M.; Adachi, N.; Onozuka, K.; Matsumura, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9158-9159. (b) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 714-715. (c) Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877-5878. (d) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036. (e) Trost, B. M.; Dong, L.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10259-10268.

¹⁴⁴ (a) Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4967-4972. (b) Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6490-6491. (c) Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104-4106. (d) Mikami, K.; Kataoka, S.; Aikawa, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5777-5780. (e) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942-3945. (f) Nicolaou, K. C.; Ang Li, A.; Ellery, S. P.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293-6295. Cicloisomerización con desplazamiento de halógeno: (g) Tong, X.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6370-6371. (h) Tong, X.; Li, D.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7601-7607.

¹⁴⁵ Sturla, S. J.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1976-1977.

¹⁴⁶ (a) Llerena, D.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7353-7356. (b) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2409-2411 y referencias.

¹⁴⁷ Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433-4436.

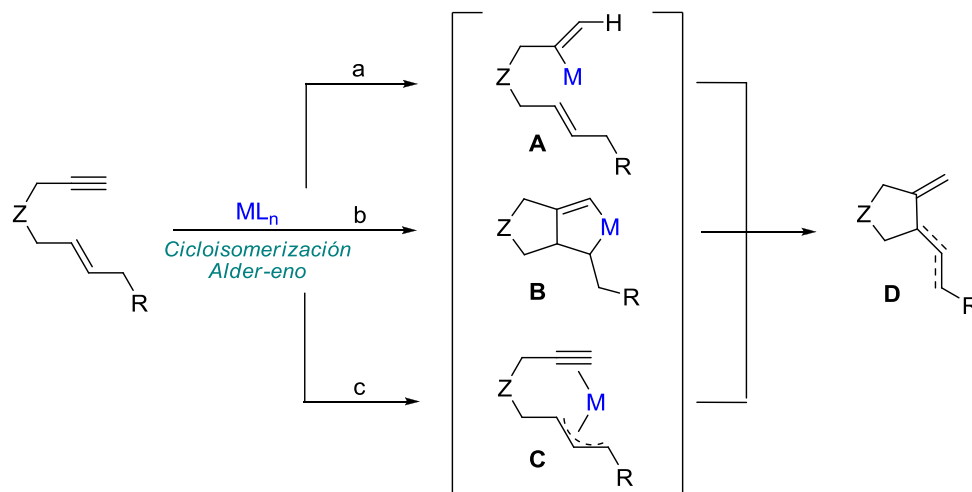
¹⁴⁸ (a) Trost, B. M.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268-5270. Ni: (b) Tekavec, T. N.; Louie, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6870-6875. Cr: (c) T. Nishikawa, H. Shinobuko, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2795-2797.

¹⁴⁹ Fürstner, A.; Martín, R.; Majima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237.

¹⁵⁰ Harrison, T. J.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023-5026.

b) La ciclometalación oxidante, que mediante la coordinación simultánea del metal a ambas insaturaciones, forma el metalaciclopenteno **B**.

c) La formación de un complejo de π -alilo **C**, que después puede reaccionar con el alquino.



Esquema 26

A continuación, se detallarán los mecanismos a) y b).

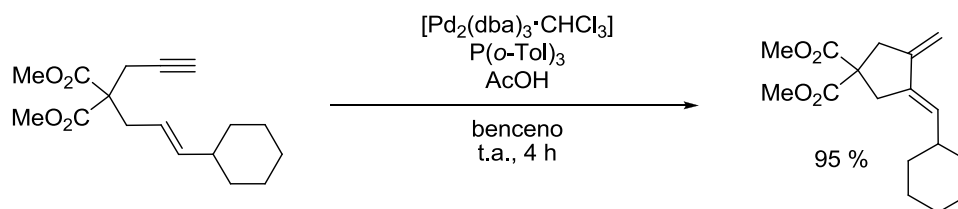
2.1.1. Cicloisomerización de tipo Alder-eno mediante la formación de un alquénilmetal

Está demostrado que los complejos metálicos en medios próticos o en presencia de ácidos pueden originar especies de hidruros metálicos. El grupo de Trost describió que el Pd(0) en presencia de un ácido carboxílico puede generar una especie de H-Pd y esta especie puede reaccionar con eninos para generar dos tipos de dienos.^{130,142b-d,151} La selectividad hacia la formación de 1,3- o 1,4-dienos (**A₁** y **A₂**, del **Esquema 25**, respectivamente) depende de factores estéricos o electrónicos, aunque los productos resultantes más habituales son los 1,3-dienos. Otros factores que influyen en la regioselectividad de la reacción son la naturaleza de los ligandos en los complejos metálicos y los sustituyentes en los eninos (**Esquema 27**).^{142d}

¹³⁰ Trost, B. M.; Lautens, M.; Hung, M. H.; Carmichael, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7641-7643.

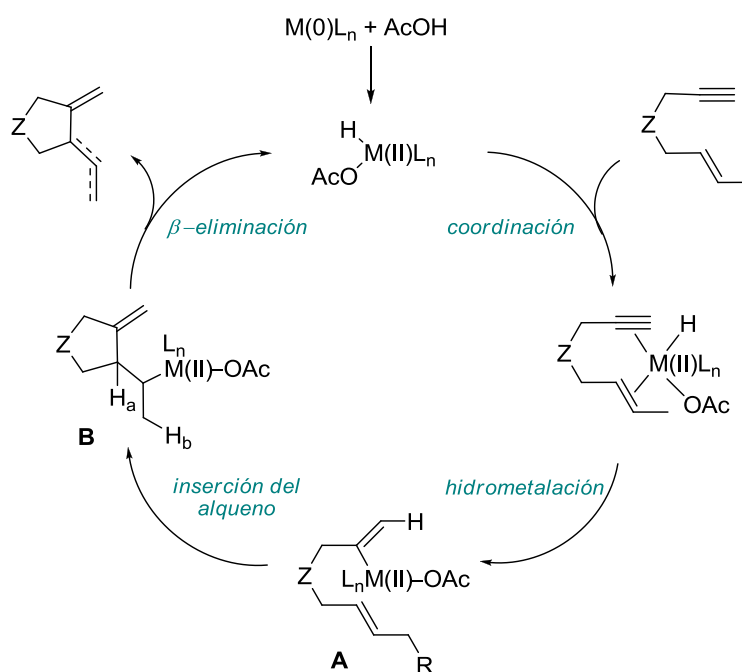
¹⁴² (b) Trost, B. M.; Lee, D. C.; Rise, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 651-654. (c) Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 701-703. (d) Trost, B. M.; Romero, D. L.; Rise, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4268-4278.

¹⁵¹ Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421-9438.



Esquema 27

Se ha demostrado que estas reacciones transcurren a través de la formación *in situ* de un hidruro metálico, que es el catalizador real, y que se forma mediante la adición oxidante del ácido carboxílico al metal. A continuación, se produce una hidrometalación del alquino generándose el complejo de alquenilmetal **A**, tras lo cual la inserción 1,2 del alqueno en el enlace M-C (carbometalación intramolecular) origina el complejo de alquilmetal **B**. Por último, la β -eliminación de H_a o de H_b suministra los 1,3- o 1,4-dienos, respectivamente, y regenera la especie de hidruro metálico (Esquema 28).

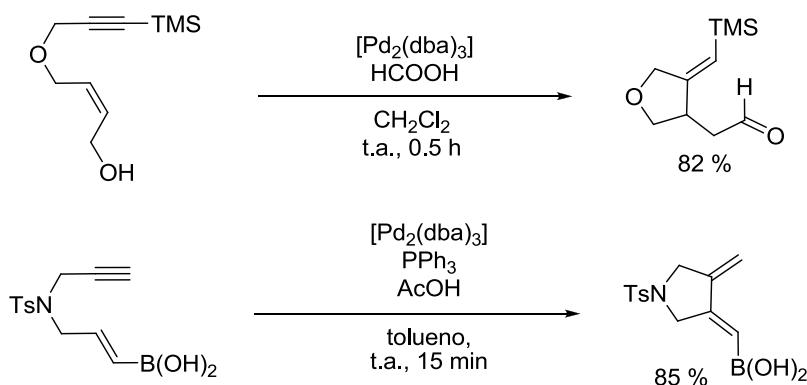


Esquema 28

Teniendo en cuenta el mecanismo, una de las posibles aplicaciones de estas reacciones puede consistir en inhibir la etapa de β -eliminación del hidruro atrapando el intermedio de σ -alquilmetal **B**. De esta manera, además de la ciclación, se puede llevar a cabo la funcionalización del compuesto en un solo paso, como por ejemplo ocurre en las ciclaciones reductoras, los acoplamientos de Stille, las

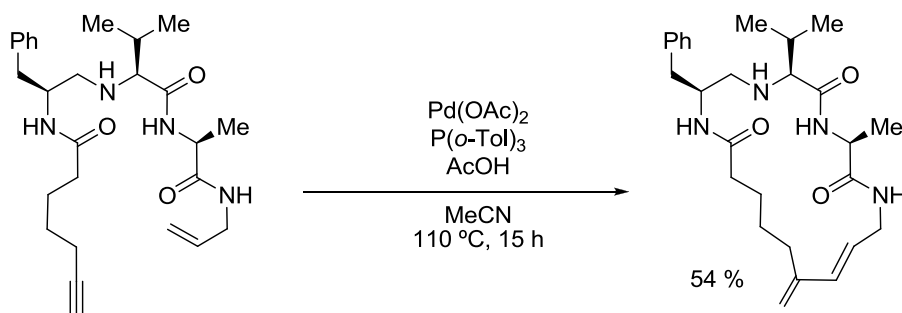
cicloisomerizaciones tándem, etc. Algunas de estas funcionalizaciones serán comentadas más adelante.

Otras ventajas de las cicloisomerizaciones catalizadas por Pd es que pueden generar *in situ* grupos reactivos tales como aldehídos¹⁵² y son compatibles con diversos grupos funcionales, como los ácidos borónicos (**Esquema 29**).¹⁵³



Esquema 29

Aunque la mayoría de los ejemplos que se encuentran en la bibliografía se han centrado en la síntesis de ciclos de cinco miembros, también existen algunos ejemplos de síntesis de ciclos de seis miembros, a partir de 1,7-eninos,^{142f} y de compuestos macrocíclicos (**Esquema 30**).^{142e,154}



Esquema 30

Recientemente, la versión enantioselectiva de las reacciones de tipo Alder-eno se ha convertido en un objetivo importante en la química sintética. El primer ejemplo

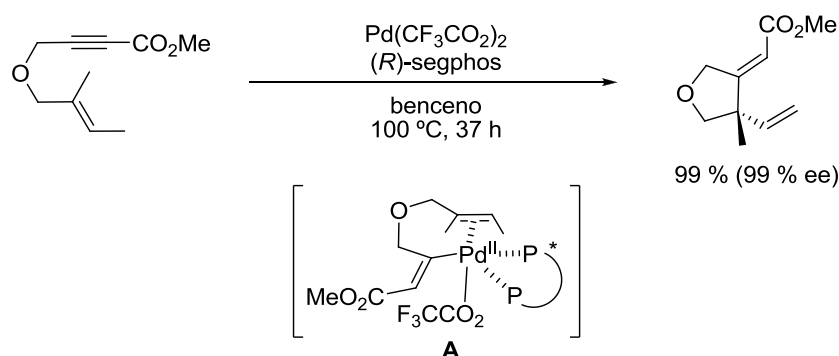
¹⁴² (e) Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255-4267. (f) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633.

¹⁵² Kressierer, C. J.; Müller, T. T. *J. Synlett* **2004**, *4*, 655-658.

¹⁵³ Hercouet, A.; Berrée, F.; Lin, C. H.; Toupet, L.; Carboni, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1717-1720.

¹⁵⁴ Balraju, V.; Dev, R. V.; Reddy, D. S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3569-3571.

con una enantioselectividad alta (hasta un 95%), se publicó en 1996 por el grupo de Ito,¹⁵⁵ aunque en este caso la quimioselectividad era baja y la variedad de los sustratos era limitada. Más tarde, Mikami y colaboradores desarrollaron un nuevo sistema catalítico de Pd basado en la simetría de ligandos de fósforo bidentados, que daba lugar a los 1,4-dienos con rendimientos casi cuantitativos y enantioselectividades del 99 % (**Esquema 31**).¹⁵⁶ La clave de la enantioselectividad parecía consistir en un complejo de Pd(II) neutro pentacoordinado (**A**). A partir de este trabajo, el mismo grupo ha continuado la investigación, utilizando distintos sistemas catalíticos de Pd con ligandos quirales de fósforo o de nitrógeno y sobre 1,7-eninos, obteniendo buenos resultados.¹⁵⁷



Esquema 31

Asimismo, se han sintetizado productos cíclicos de seis miembros a partir de 1,6-eninos. Hatano y Mikami describieron la síntesis de compuestos cíclicos de seis miembros a partir de 1,6-eninos en presencia de un sistema de Pd dicatiónico con un ligando derivado del segphos en DMSO. Aunque los rendimientos eran modestos, se consiguió una buena enantioselectividad (76 % ee).^{158a} Ese mismo año, el grupo de Yamamoto^{158b} publicó también la síntesis de ciclohexenos a partir de 1,6-eninos. En este caso el uso de una fuente de Pd(0) como catalizador y fosfitos como ligandos, condujo, en función de las condiciones de reacción, a dos tipos de dienos con rendimiento moderados.

¹⁵⁵ Goeke, A.; Sawamura, M.; Kuwano, R.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 662-663.

¹⁵⁶ Hatano, M.; Terada, M.; Mikami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 249-253.

¹⁵⁷ (a) Hatano, M.; Mikami, K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3871-3873. (b) Hatano, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4704-4705.

¹⁵⁸ (a) Mikami, K.; Hatano, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5767-5769. (b) Yamamoto, Y.; Kuwabara, S.; Ando, Y.; Nagata, H.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6697-6705.

También se han utilizado otros sistemas catalíticos, tales como Ru(II),^{132a,143} Ir(I),¹⁴⁷ Rh(I)^{144a-e} y sistemas de Ni/Cr¹⁴⁸ y Ni/Zn.^{132e} En estos casos las reacciones transcurren por una hidrometalación inicial, originando 1,3-dienos como productos principales.

2.1.2. Cicloisomerización de tipo Alder-eno mediante la formación de metalaciclopenteno

Las cicloisomerizaciones de tipo Alder-eno también se han descrito utilizando especies de Pd(II) como catalizadores, en presencia de los ligandos adecuados.^{142a,e-f,159} En este caso, la sustitución en la cadena del enino con grupos atractores de electrones facilita la reacción. Como ya se mencionó anteriormente, en la regioselectividad de la reacción influyen tanto factores estéricos como electrónicos. Por ejemplo, tal y como estudió el grupo de Trost en profundidad, los grupos éteres pueden influir en la regioselectividad durante la síntesis de los dienos dependiendo de la posición que ocupen en el enino de partida. Así, los éteres alílicos originan selectivamente 1,3-dienos,^{131a, 142e} mientras que los éteres homoalílicos favorecen la formación de 1,4-dienos (**Esquema 32**).^{142e} Además, la presencia de un doble enlace lejano también favorece la formación de 1,3-dienos (**Esquema 32**).^{142e}

¹³¹ (a) Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781-1783.

¹³² (a) Trost, B. M.; Surivet, J-P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592-15602. (e) Ikeda, S.; Daimon, N.; Sanuki, R.; Odashima, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1797-1806.

¹⁴² (a) Trost, B. M.; Chung, J. Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4586-4588. (e) Trost, B. M.; Tanoury, G. J.; Lautens, M.; Chan, C.; MacPherson, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255-4267. (f) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633.

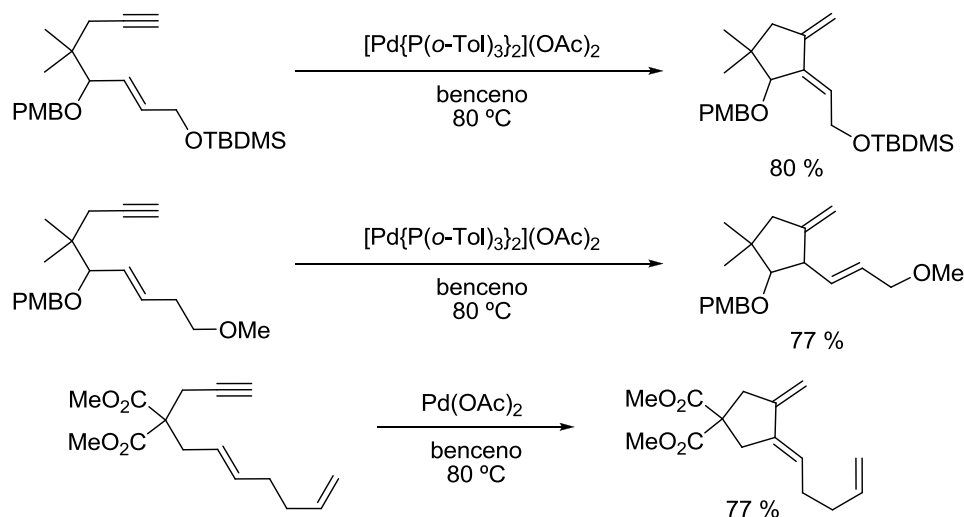
¹⁴³ (a) Nishida, M.; Adachi, N.; Onozuka, K.; Matsumura, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9158-9159. (b) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 714-715. (c) Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877-5878. (d) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036. (e) Trost, B. M.; Dong, L.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10259-10268.

¹⁴⁴ (a) Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4967-4972. (b) Cao, P.; Wang, B.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6490-6491. (c) Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104-4106. (d) Mikami, K.; Kataoka, S.; Aikawa, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5777-5780. (e) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Tria, G. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3942-3945.

¹⁴⁷ Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433-4436.

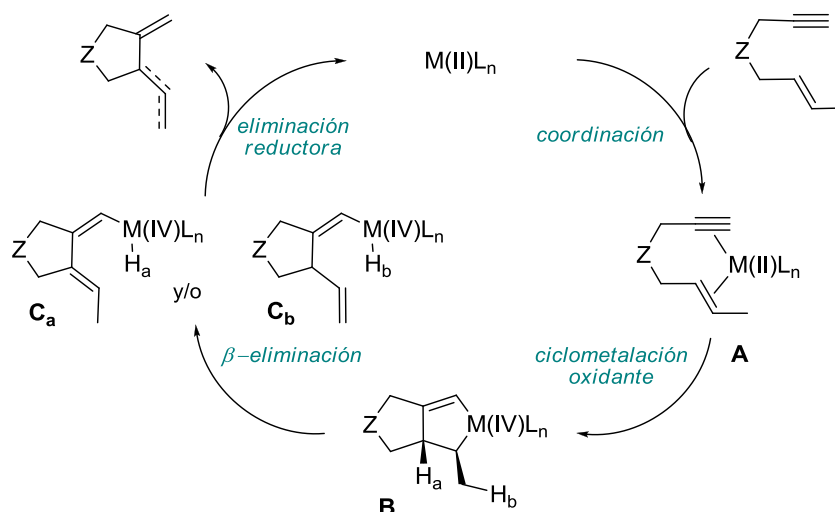
¹⁴⁸ (a) Trost, B. M.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268-5270. Ni: (b) Tekavec, T. N.; Louie, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6870-6875. Cr: (c) Nishikawa, T.; Shinobuko, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2795-2797.

¹⁵⁹ (a) Trost, B. M.; Jebaratnam, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1611-1613. (b) Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4753-4755. (c) Trost, B. M.; Phan, L. T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4735-4738.



Esquema 32

La propuesta mecanística para este tipo de procesos (**Esquema 33**) comienza con una coordinación simultánea del metal tanto al alquino como al alqueno, formando el complejo metálico **A**. A continuación, se produce una ciclometalación oxidante que origina el metalacido **B**. La β -eliminación de H_a o de H_b forma un hidruro de alquénilmetal, **C_a** o **C_b**, que finalmente sufre una eliminación reductora. Para que se produzca una β -eliminación de hidrógeno, se requiere una vacante de coordinación en el metal y una disposición *cis* del enlace C-M y los enlaces C-H involucrados, los cuales tienen que estar alineados para optimizar la superposición de orbitales. Debido a restricciones conformacionales en el metalacido **B**, normalmente la β -eliminación de hidrógeno de H_b suele ser más favorable, aunque la β -eliminación de H_a puede predominar en determinadas circunstancias.



Esquema 33

Esta propuesta mecanística se reafirmó gracias a los estudios teóricos realizados mediante cálculos DFT para las reacciones catalizadas por $Pt(II)$.^{137b} Estos estudios revelaron que la ciclometalación oxidante, que se da tras la coordinación a ambas insaturaciones, tiene lugar con una $E_a = 29,6 \text{ kcal mol}^{-1}$ en un proceso que es exotérmico ($24,2 \text{ kcal mol}^{-1}$). Estos valores sugieren que no se trata de un proceso muy favorable, lo que resulta compatible con el hecho observado experimentalmente de que se da la formación de productos derivados de otros procesos más rápidos.

Algunos complejos de $Ru(II)$ ^{132a,139a,143} catiónico y de Ti ,¹⁴⁵ como se puede observar en el trabajo desarrollado por Buchwald con eninos que contienen alquinos y alquenos sustituidos en *trans*, presentan una reactividad parecida (**Esquema 34**). Con estos complejos, sin embargo, la selectividad en la formación de los dienos es complementaria a la que presentan los complejos de $Pd(II)$, ya que en este caso la formación de 1,4-dienos se encuentra favorecida.

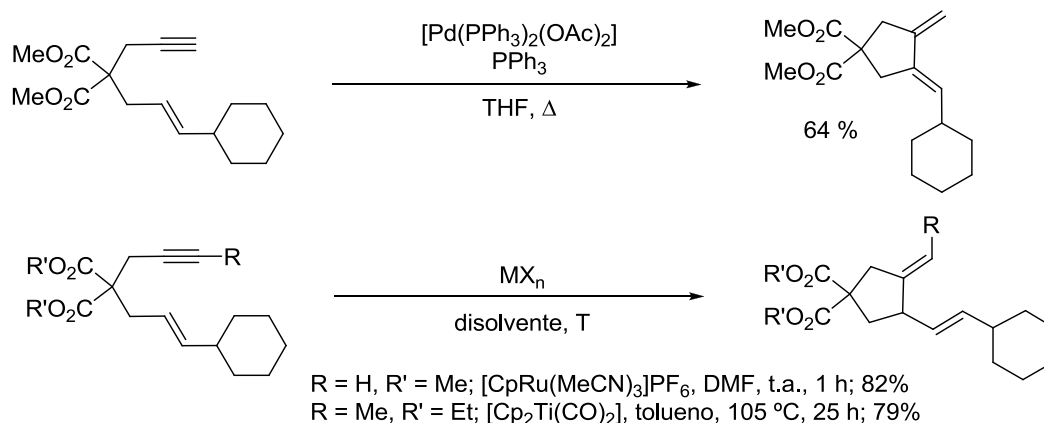
¹³² (a) Trost, B. M.; Surivet, J.-P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592-15602.

¹³⁷ (b) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

¹³⁹ (a) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9728-9729.

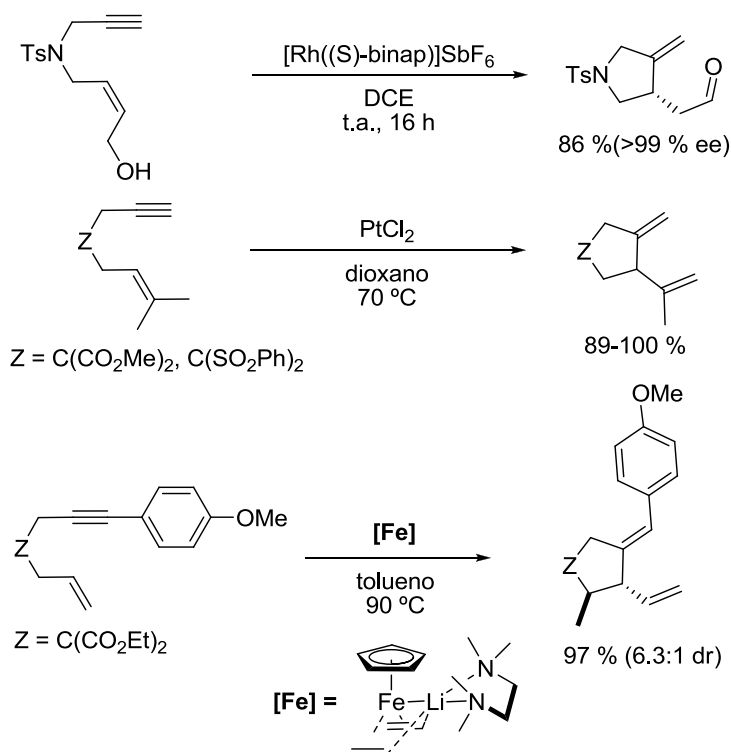
¹⁴³ (a) Nishida, M.; Adachi, N.; Onozuka, K.; Matsumura, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9158-9159. (b) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 714-715. (c) Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877-5878. (d) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5025-5036. (e) Trost, B. M.; Dong, L.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10259-10268.

¹⁴⁵ Sturla, S. J.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1976-1977.



Esquema 34

La misma reactividad se ha observado cuando se utilizan como catalizadores complejos de Rh(I),^{144f} Pt(II)^{137b} y Fe(0),¹⁴⁹ con los que se forman 1,4-dienos como principales productos de reacción (**Esquema 35**).



Esquema 35

La presencia de un electrófilo en la reacción produce una rotura electrófila de los enlaces C-M originando ciclos del tipo **G** (**Esquema 25**). De esta manera, también

¹³⁷ (b) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

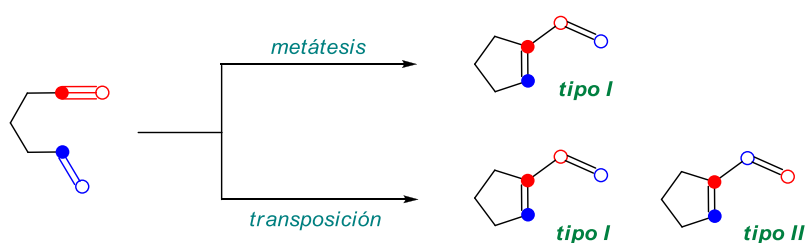
¹⁴⁴ (f) Nicolaou, K. C.; Ang Li, A.; Ellery, S. P.; Edmonds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293-6295.

¹⁴⁹ Fürstner, A.; Martín, R.; Majima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237.

pueden tener lugar carbonilaciones (reacciones de tipo Pauson-Khand),¹⁶⁰ hidrólisis o halogenólisis,¹⁶¹ transmetalaciones¹³⁸ y adición de compuestos carbonílicos.¹⁶²

2.2. Reacciones de transposición

Este tipo de reacciones continúa siendo hoy en día objeto de un extenso estudio, debido a su potencial sintético para la construcción de carbo y heterociclos en un único paso y con total economía atómica. Las transposiciones de eninos consisten en la cicloisomerización del 1,*n*-enino fruto de una reorganización del esqueleto de la molécula. Se conocen dos tipos de reacciones de transposición, la metátesis y las transposiciones de eninos (**Esquema 36**). Aunque ambas reacciones originan 1-vinilcicloalquenos, estas dos transformaciones se diferencian en la conectividad final de los átomos de C, en el mecanismo de reacción y en los tipos de catalizadores que se emplean en cada caso.^{136b,163}



Esquema 36

¹³⁶ (b) Lee, S. I.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, 371-384.

¹³⁸ Montchamp, J. L.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5345-5346.

¹⁶⁰ Reviews de reacciones de tipo Pauson-Khand: (a) Pauson, P. L. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5855-5860. (b) Schore, N. E. *Comprehensive Organometallic Synthesis II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Hegedus, L., Eds.; Pergamon Press, New York, 1995; Vol. 12, pp 703-739. (c) Geis, O.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 911-914. (d) Chung, Y. K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297-341. (e) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283. (f) Yamanaka, M.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1703-1708. (g) Rivero, M. R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. (h) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42. (i) Lan, Y.; Deng, L.; Liu, J.; Wang, C.; Wiest, O.; Yang, Z.; Wu, Y-D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5049-5058.

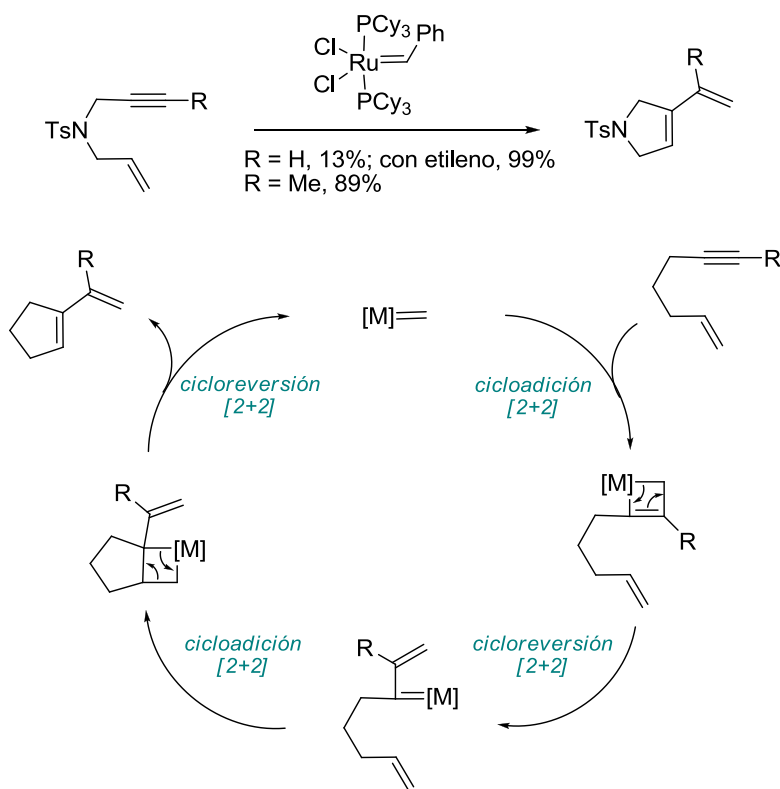
¹⁶¹ Rajanbabu, T. V.; Nugent, W. A.; Taber, D. F.; Fagan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7128-7135.

¹⁶² (a) Copéret, C.; Negishi, E.-I.; Xi, Z.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 695-698. (b) Ziyank, F.; Kuş, M.; Artok, L. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 897-902.

¹⁶³ Diver, S. T.; Giessert, A. *J. Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382.

2.2.1. Metátesis de eninos

La metátesis de eninos implica la reacción de un alqueno con un alquino para dar lugar a un 1,3-dieno cíclico. Se basa en los mismos principios que la metátesis de olefinas y la reacción está gobernada por la estabilidad entálpica de los dienos conjugados que se generan. En este tipo de transposiciones, los catalizadores que se utilizan son carbenos de distintos metales.¹⁶⁴ Se propone que esta reacción transcurre a través de una secuencia de cicloadiciones [2+2] y ciclorreversiones [2+2]. Los productos que se generan mediante esta reacción son los aquí llamados de **tipo I** (*ruptura sencilla*), es decir, los carbonos que formaban el alquino en el sustrato de partida permanecen conectados entre sí en el producto final (**Esquema 37**).



Esquema 37

¹⁶⁴ (a) *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003. (b) Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1, 1-18. (c) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 55-66. (d) Mori, M. *Materials* **2010**, 3, 2087-2140. (e) Mori, M. *Handbook of Cyclization Reactions*; Ma, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009, Vol. 1, pp 527-598. (f) Lloyd-Jones, G. C.; Robinson, A. J.; Lefort, L.; Vries, J. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9449-9452.

2.2.2. Transposiciones

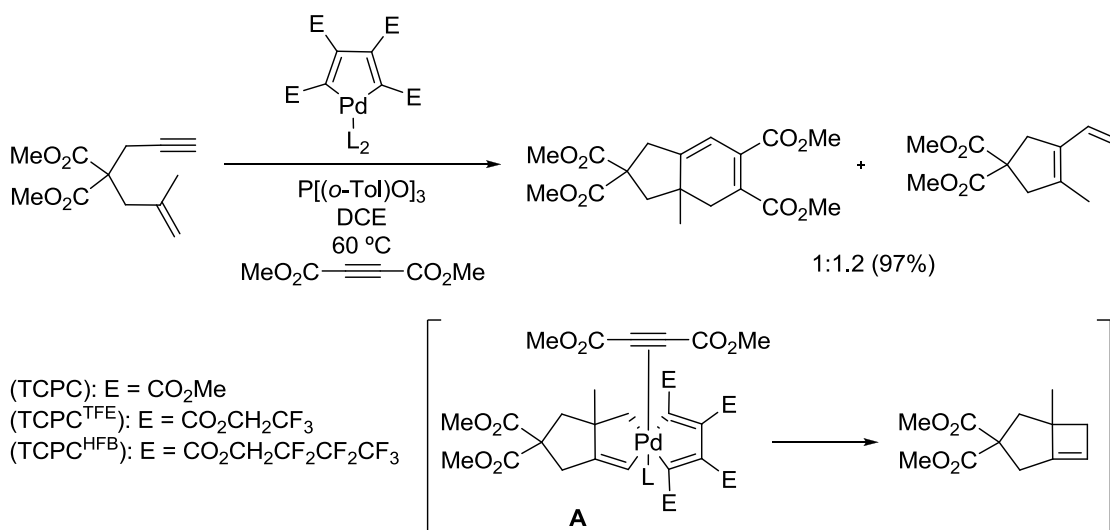
Desde un punto de vista sintético y mecanístico, las reacciones de transposición son una de las reacciones de cicloisomerización más interesantes ya que se pueden formar dos tipos de productos, los ya mencionados de **tipo I** (*ruptura sencilla*), resultado de la ruptura del alqueno, y los aquí denominados de **tipo II** (*ruptura doble*), fruto de la rotura tanto del alqueno como del alquino. En ambos casos, sin embargo, el proceso se inicia con la coordinación exclusiva del metal al alquino, activándolo electrófilamente. El curso de la reacción se encuentra altamente influenciado por la estructura del sustrato y por la naturaleza de los catalizadores utilizados. Los catalizadores más frecuentes en estas transformaciones suelen ser haluros metálicos (p.e., Pd(II), Pt(II), Pt(IV), Ru (II), Ir (I), Au (I), Ga(III)).^{126f}

El primer ejemplo que se encuentra en la bibliografía de este tipo de transposición sobre 1,6-eninos es el publicado por Trost y Tanoury en 1988.¹⁶⁵ En él, se utilizó como catalizador tetracarbometoxipaladadiclopentadieno (TCPC) en presencia de tri(*o*-tolil)fosfito y acetilendicarboxilato de dimetilo (**Esquema 38**). Aunque los rendimientos eran buenos, la reacción sólo era selectiva para los sustratos con un grupo éster en el carbono terminal del alquino y una configuración *cis* en la olefina. También se utilizaron como catalizadores derivados de trifluoroetilo (TCPC^{TFE}) y heptafluorobutilo (TCPC^{HFB}), con los que se mejoraron tanto los rendimientos como la selectividad.¹⁶⁶

¹²⁶ (f) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4268-4315.

¹⁶⁵ Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1636-1638.

¹⁶⁶ (a) Trost, B. M.; Trost, M. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3647-3650. (b) Trost, B. M.; Trost, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1850-1852. (c) Trost, B. M.; Chang, V. K. *Synthesis* **1993**, 824-832.



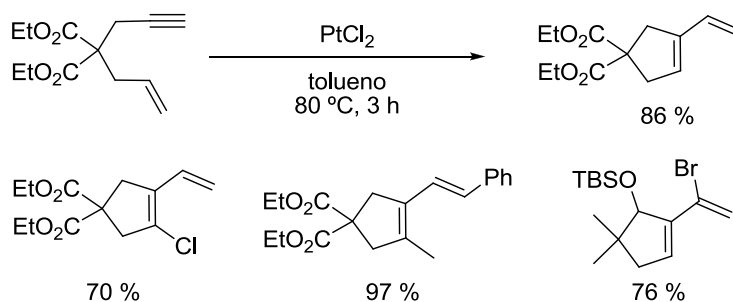
Desde el punto de vista mecanístico, se propuso que la formación del producto de transposición, el vinilcicloalqueno, podría provenir de una ciclometalación oxidante inicial que origina el intermedio **A**, tras lo cual una eliminación reductora de este intermedio genera un ciclobuteno. El proceso finalizaría con una apertura conrotatoria del ciclobuteno (**Esquema 38**). Sin embargo, los estudios de marcaje isotópico de ²H y de ¹³C revelaron la formación de dos tipos diferentes de dienos,¹⁶⁵ hecho que no podría explicarse mediante el mecanismo único descrito anteriormente.

En relación con este trabajo, Trost demostró que el complejo (Ph₃P)₂Pt(OAc)₂ también era capaz de catalizar este tipo de reacciones incluso con sustratos que no tienen ningún sustituyente en el alquino.^{166c} Los sistemas catalíticos basados en Pt son altamente versátiles para las transposiciones de eninos. En 1996, el grupo de Murai desarrolló descubrió que el PtCl₂ exhibía una gran actividad catalítica en reacciones de transposición sobre una amplia variedad de 1,6-eninos de manera altamente selectiva (**Esquema 39**).¹⁶⁷

¹⁶⁵ Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1636-1638.

¹⁶⁶ (c) Trost, B. M.; Chang, V. K. *Synthesis* **1993**, 824-832.

¹⁶⁷ Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901-903.



Esquema 39

Esta reacción catalizada por Pt, resultaba compatible con 1,6-eninos que contenían alquenos mono-, di- y trisustituídos y también con alquinos terminales, internos y deficientes en electrones, algunos de los cuales se habían mostrado incompatibles en un trabajo anterior en el se había utilizado Ru(II) como catalizador.¹⁶⁸ Se ensayaron distintos complejos de Pt, pero el único que presentó una actividad catalítica comparable fue el PtCl_4 . Este hecho indujo a pensar a los autores que para el transcurso adecuado de la reacción era necesaria la presencia de haluros en el complejo de Pt y la ausencia de otros ligandos coordinantes. Al igual que en el trabajo de Trost, un experimento de marcaje isotópico con deuterio indicaba que la reacción podría transcurrir siguiendo dos mecanismos diferentes, dada la formación de dos tipos de productos.

Para comprender la lógica mecanística de este tipo de transposiciones, se han llevado a cabo estudios exhaustivos de marcaje isotópico y estudios teóricos computacionales. Los grupos de Fürstner,¹⁶⁹ Echavarren^{137a-b,170} y Marco-Contelles¹⁷¹ han presentado una visión mecanística global que explica la regioselectividad observada, gracias al aislamiento e identificación de un conjunto de productos

¹³⁷ (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550. (b) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

¹⁶⁸ Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049-6050.

¹⁶⁹ (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314. (b) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869.

¹⁷⁰ (a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148. (c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693. (d) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923.

¹⁷¹ (a) Soriano, E.; Ballesteros, P.; Marco-Contelles, J. *Organometallics* **2005**, *24*, 3172-3181. (b) Soriano, E.; Marco-Contelles, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9345-9353.

laterales minoritarios así como a los cálculos DFT sobre reacciones catalizadas por Pt(II) y Au(I). Según sus conclusiones, el proceso catalítico comenzaría con una interacción electrofílica quimioselectiva entre el complejo metálico y el alquino del enino para formar el complejo de η^2 **A** (**Esquema 40**).¹⁷² Un ataque nucleofílico por parte del alqueno daría lugar al intermedio ciclopropilcarbano **B**, que parece ser el intermedio clave en el caso de reacciones en las que intervienen complejos de haluros de metales de transición. Existen evidencias de la existencia del ciclopropilcarbano **B**, que se ha podido atrapar mediante ciclopropanación con alquenos,¹⁷³ por adición de carbonos nucleófilos,¹⁷⁴ y de manera oxidante mediante el tratamiento con difenilsulfóxido.¹⁷⁵ El ciclopropilcarbano **B** se podría transponer mediante un desplazamiento 1,2-alquílico para generar el ciclobutano zwitteriónico **C**. A partir de aquí, este intermedio altamente reactivo podría evolucionar de dos formas, por un lado se podría fragmentar para dar el ciclopenteno **D** seguido de una eliminación del metal para dar el producto de **tipo I**, o bien se podría dar un segundo desplazamiento 1,2-alquílico para formar el espirociclo **E**, el cual tras una fragmentación hasta el intermedio **F**,¹⁷⁶ un desplazamiento 1,2 de hidruro y una eliminación del metal originaría el producto de **tipo II**. Estas dos vías alternativas explicarían los resultados de los experimentos de marcaje isotópico llevados a cabo por el grupo de Murai.¹⁶⁷

¹⁶⁷ Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901-903.

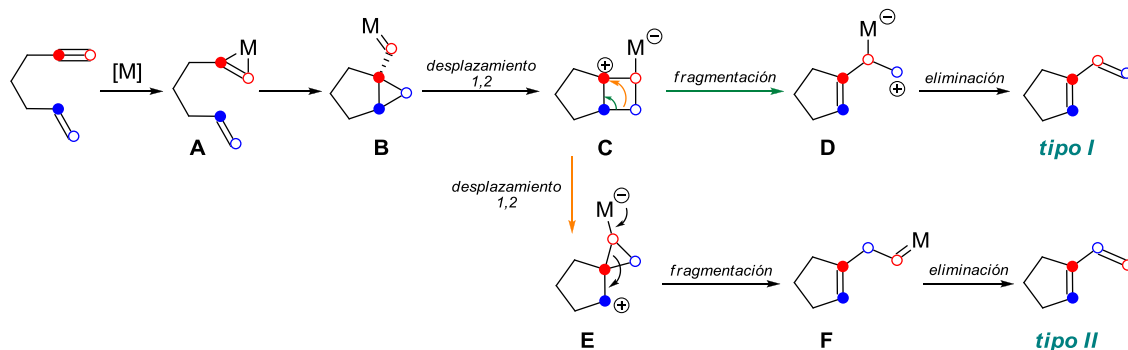
¹⁷² Martín-Matute, B.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4754-4757.

¹⁷³ (a) López, S.; Herrero-Gómez, E.; Pérez-Galán, P.; Nieto-Oberhuber, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029-6032. (b) Nieto-Oberhuber, C.; Pérez-Galán, P.; Herrero-Gómez, E.; Lauterbach, T.; Rodríguez, C.; López, S.; Bour, C.; Rosellón, A.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269-279.

¹⁷⁴ Chao, C-M.; Vitale, M. R.; Toullec, P. Y.; Genêt, J-P.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1319-1323.

¹⁷⁵ Witham, C. A.; Mauleón, P.; Shapiro, N. D.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5838-5839.

¹⁷⁶ (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 130-131. (b) Nouri, D. H.; Tantillo, D. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3686-3695.



Esquema 40

Los cálculos DFT muestran que los ciclobutenos intermedios no parecen estar involucrados en las transposiciones, contrariamente a lo que proponía Trost. Los cálculos establecen una energía de activación baja para la hipotética apertura conrotatoria de los ciclobutenos, la cual debería ser un proceso rápido incluso a temperaturas de $-63\text{ }^{\circ}\text{C}$.^{170d} Sin embargo, esto no es consistente con los datos experimentales de la apertura térmica de ciclobutenos.¹⁷⁷ Asimismo, se han llevado a cabo experimentos en los que los ciclobutenos se han calentado a temperaturas de $120\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$ en presencia de catalizadores y no se ha producido la apertura del ciclo.^{170b,178}

Además de los ejemplos mostrados anteriormente, muchos otros complejos metálicos electrofílicos promueven la transposición de eninos. Por ejemplo, los grupos de Oi e Inoue,¹⁷⁹ Fürstner,^{169,180} Echavarren,^{137a-b} Ho Oh,¹⁸¹ Yamamoto¹⁸² y Nakamura¹⁸³ han empleado complejos de Pt como catalizadores de este tipo de

¹³⁷ (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550. (b) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

¹⁶⁹ (a) Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314. (b) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863-11869.

¹⁷⁰ (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148. (d) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923.

¹⁷⁷ Murakami, M.; Hasegawa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4874-4876.

¹⁷⁸ Efecto de los metales en la apertura de anillos: Tantillo, D. J.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9855-9859.

¹⁷⁹ Oi, S.; Tsukamoto, I.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Organometallics* **2001**, *20*, 3704-3709.

¹⁸⁰ Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785-6786.

¹⁸¹ Ho-Oh, C.; Youn-Bang, S.; Yun-Rhim, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, *24*, 887-888.

¹⁸² Bajracharya, G. B.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 892-897.

¹⁸³ Sato, T.; Onuma, T.; Nakamura, I.; Terada, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4992-4995.

transformaciones sobre 1,*n*-eninos. El grupo de Murai y Chatani han analizado el alcance de esta reacción con varios metales de distinta naturaleza, como por ejemplo Ru, Ir, Ga, In y Rh.¹⁸⁴ Además, el grupo de investigación de Echavarren ha realizado un amplio estudio con complejos de Au (I) como catalizadores en las reacciones de transposición.^{170,185} La reacción con los catalizadores de Au es más general, y se encuentran ejemplos de 1,6-eninos con alquinos terminales o internos y con alquenos di- o trisustituídos que se transponen para dar vinilciclopentenos con buenos rendimientos.

2.3. Reacciones tándem de ciclación/funcionalización de eninos

El éxito de las reacciones de cicloisomerización catalizadas por Pd o por otros metales de transición radica en la capacidad de sintetizar una gran variedad de carbo y heterociclos con alto grado de selectividad en condiciones suaves de reacción. Esto ha impulsado el desarrollo de reacciones tándem tales como ciclaciones oxidantes, adiciones nucleófilas y reacciones de metalación, entre otras, que abren el camino hacia la síntesis de productos estructuralmente más complejos.

2.3.1. Ciclaciones reductoras

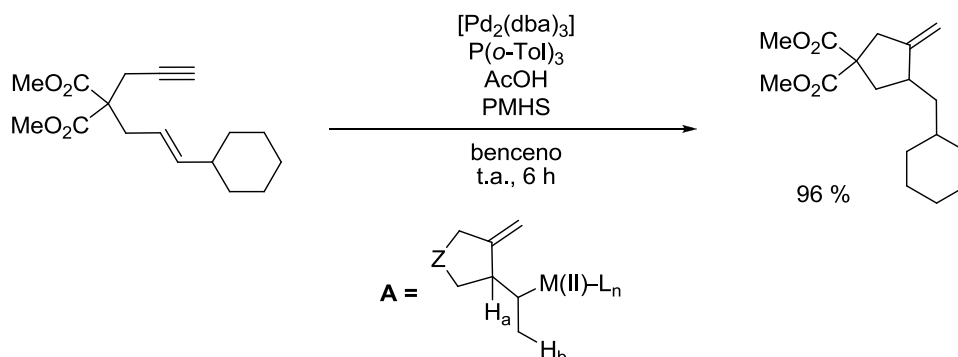
En el transcurso de las primeras investigaciones de las reacciones de cicloisomerización de eninos, Trost y Rise publicaron que ciertos eninos en presencia de polimetilhidroxisilano (PMHS) originaban los productos de cicloreducción como

¹⁷⁰ (a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148. (c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693. (d) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923.

¹⁸⁴ Ru: (a) Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6049-6050. Ir: (b) Chatani, N.; Inoue, H.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433-4436. Ga: (c) Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10294-10295. In: (d) Miyanoana, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2155-2158. Rh: (e) Ota, K.; Lee, S. I.; Tang, J.-M.; Takachi, M.; Nakai, H.; Morimoto, T.; Sakurai, H.; Kataoka, K.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15203-15211.

¹⁸⁵ (a) Cabello, N.; Rodríguez, C.; Echavarren, A. M. *Synlett* **2007**, 1753-1758. (b) Jiménez-Núñez, E.; Claverie, C. K.; Bour, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7892-7895. (c) Bartolome, C.; Ramiro, Z.; Pérez-Galán, P.; Bour, C.; Raducan, M.; Echavarren, A. M.; Espinet, P. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11391-11397. (d) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350. (e) Bartolomé, C.; Ramiro, Z.; García-Cuadrado, D.; Pérez-Galán, P.; Raducan, M.; Bour, C.; Echavarren, A. M.; Espinet, P. *Organometallics* **2010**, *29*, 951-956.

isómeros únicos (**Esquema 41**). De acuerdo con experimentos de marcaje isotópico, se propuso un complejo de alquil Pd del tipo **A** (**Esquema 41**) como intermediario clave de la reacción, el cual es susceptible de reducirse en presencia de grupos Si-H, que actúan como fuente de hidrógenos.¹⁸⁶

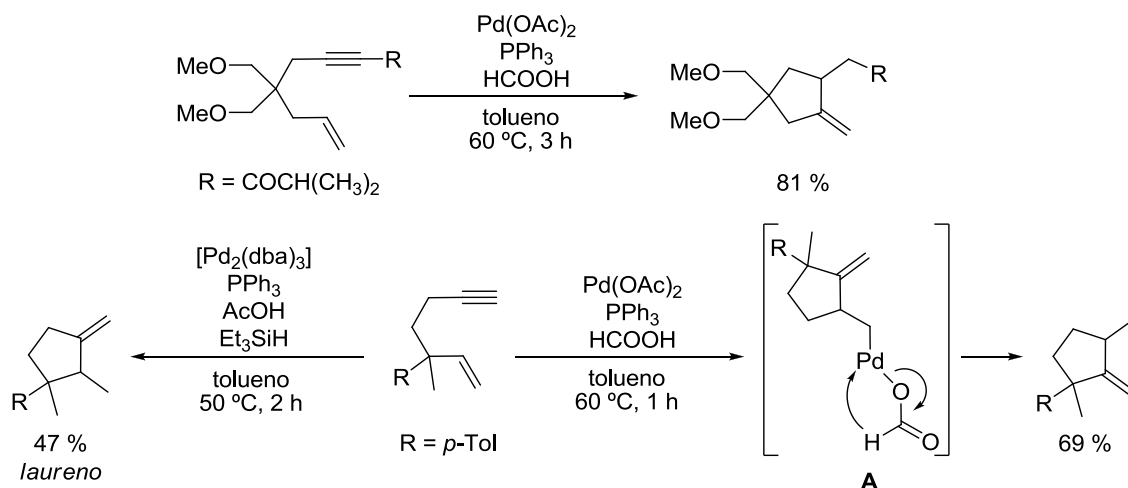


Esquema 41

Varios años después Oh y Jung¹⁸⁷ describieron una alternativa a este método, basándose para ello en el uso de una cantidad estequiométrica de ácido fórmico, el cual juega un doble papel en el mecanismo de la reacción, incorporando ambos átomos de hidrógeno en el producto cicloreducido. Por un lado, ayuda a formar la especie catalíticamente activa de H-Pd con la que comienza la reacción (de acuerdo con el mecanismo descrito en el **Esquema 28**) y, por otro lado, rompe el ión formiato del intermediario **A** mediante una β -eliminación dando lugar de nuevo a una especie de H-Pd que evoluciona a través de una eliminación reductora (**Esquema 42**).

¹⁸⁶ Trost, B. M.; Rise, F. J. *Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3161-3163.

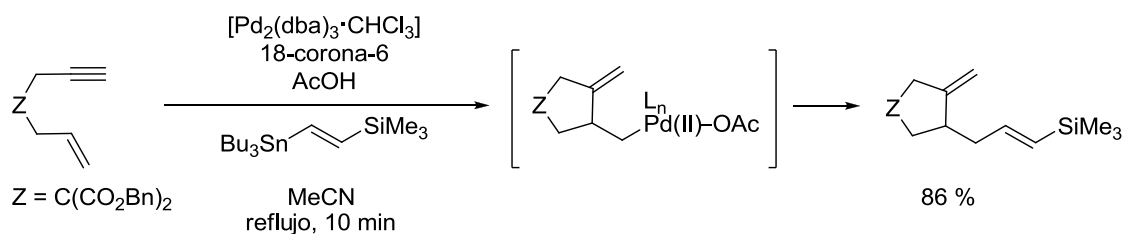
¹⁸⁷ (a) Oh, C. H.; Jung, H. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1535-1538. (b) Oh, C. H.; Jung, H. H.; Kim, J. S.; Cho, S. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 752-755.



Esquema 42

Estas metodologías se han aplicado a las síntesis totales de productos naturales, tales como el ceratopicanol¹⁸⁸ y el laureno (**Esquema 42**).¹⁸⁹ Asimismo, se pueden encontrar en la bibliografía otros métodos reductores, como por ejemplo con H_2 .¹⁹⁰

Este tipo de estrategias se han utilizado en algunas reacciones de ciclación alquilativa de eninos. Por ejemplo, en presencia de reactivos de alquenieltaño, se puede dar un acoplamiento cruzado de Stille con el complejo de alquil Pd **A**, dando lugar a carbo o heterociclos con una sustitución alílica (**Esquema 43**).¹⁹¹



Esquema 43

¹⁸⁸ Oh, C. H.; Rhim, C. Y.; Kim, M.; Park, D. I.; Gupta, A. K. *Synlett* **2005**, 2694-2696.

¹⁸⁹ Oh, C. H.; Han, J. W.; Kim, J. S.; Um, S. Y.; Jung, H. H.; Jang, W. H.; Won, H. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8365-8369.

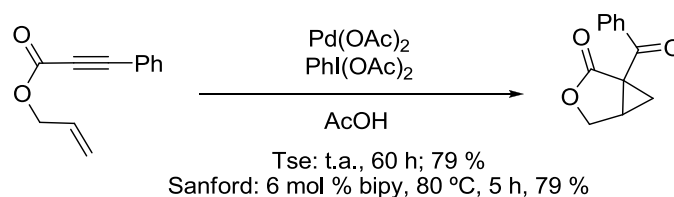
¹⁹⁰ Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7875-7880.

¹⁹¹ Yamada, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3027-3030.

2.3.2. Ciclaciones oxidantes

El paladio es uno de los metales de transición más utilizados en síntesis orgánica ya que sus complejos son catalizadores muy eficientes en numerosas transformaciones orgánicas,¹⁹² tanto en laboratorios de investigación como en industrias farmacéuticas.¹⁹³ Generalmente, las reacciones catalizadas por Pd transcurren por ciclos catalíticos de Pd(0)/Pd(II), pero en los últimos años han aumentado el número de reacciones que involucran complejos de Pd(IV) como intermediarios clave, formados a partir de precursores de Pd(II) y un oxidante fuerte. Los procesos que implican un sistema catalítico Pd(II)/Pd(IV) presentan algunas ventajas frente a los que utilizan el sistema catalítico clásico, como por ejemplo, no son tan sensibles al aire ni a la humedad, por lo que su manipulación es más sencilla, los nuevos enlaces formados son complementarios a los obtenidos con Pd(0)/Pd(II), son compatibles con gran variedad de grupos funcionales y los complejos de Pd(IV) suelen ser más resistentes a los procesos de β -eliminación de hidrógeno.

Recientemente, los grupos de investigación de Tse¹⁹⁴ y Sanford¹⁹⁵ publicaron casi simultáneamente pero de manera independiente, la formación de ciclopropilcetonas mediante ciclaciones oxidantes de Pd sobre 1,6-eninos (**Esquema 44**).



Esquema 44

Le reacción consiste en tratar un enino con un reactivo de yodo hipervalente (agente oxidante), como es el (diacetoxiyodo)benceno (PIDA) en presencia de Pd(OAc)₂

¹⁹² Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*; John Wiley & Sons: Chichester, West Sussex, U.K., 2004.

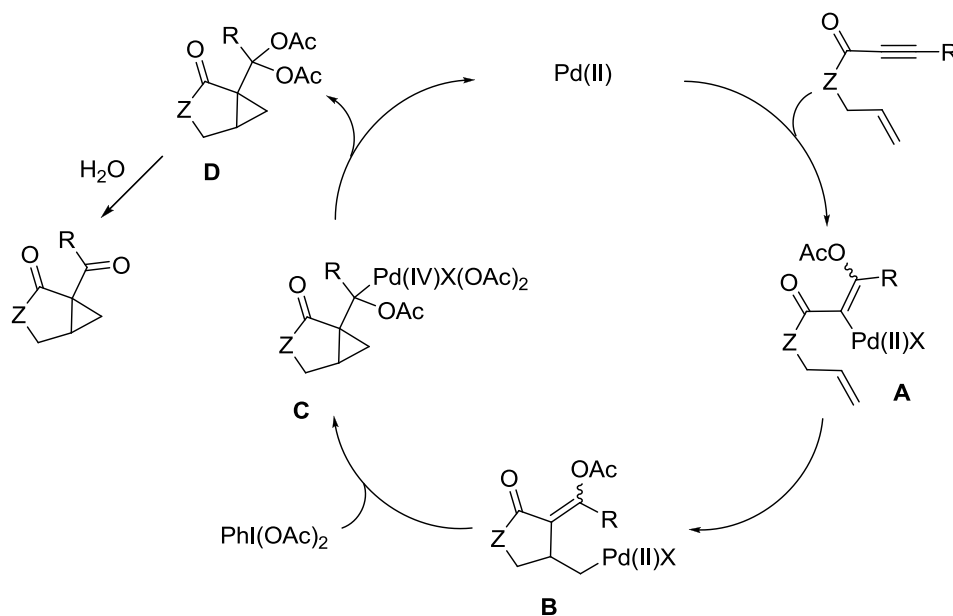
¹⁹³ (a) Zapf, A.; Beller, M. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101-109. (b) Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Naud, F.; Nettekoven, U.; Schnyder, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1583-1598.

¹⁹⁴ Tong, X.; Beller, M.; Tse, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4906-4907.

¹⁹⁵ (a) Weibes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836-5837. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3211-3221.

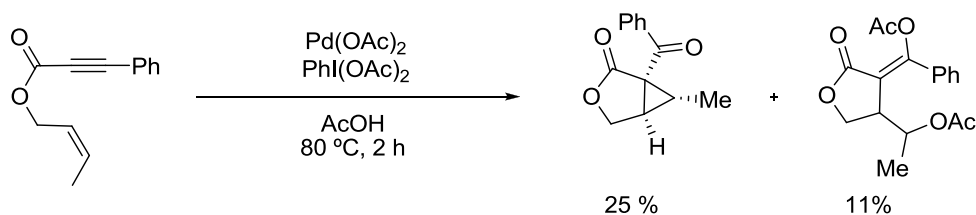
en ácido acético, para dar lugar a la ciclopropilcetona con rendimientos de moderados a buenos. El alcance de la reacción es bastante amplio, siendo compatible con distintos sustituyentes de alquilo y arilo, y en presencia de diversos grupos funcionales.

Ambos grupos de investigación propusieron un intermedio de Pd(IV) como intermedio clave del mecanismo de reacción (**Esquema 45**). La primera etapa consiste en una acetoxipaladación del alquino de manera *trans*, para dar el alquenil Pd **A**. Posteriormente, la inserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-C forma el alquil Pd **B**. A continuación, se produce una oxidación del Pd(II) a Pd(IV), y la ciclopropanación transcurre por un ataque de tipo S_N2 de la olefina al Pd(IV), formando el intermedio **C**. Por último, una eliminación reductora regenera la especie activa de Pd(II) y el compuesto **D**, que tras una hidrólisis origina la ciclopropilcetona.



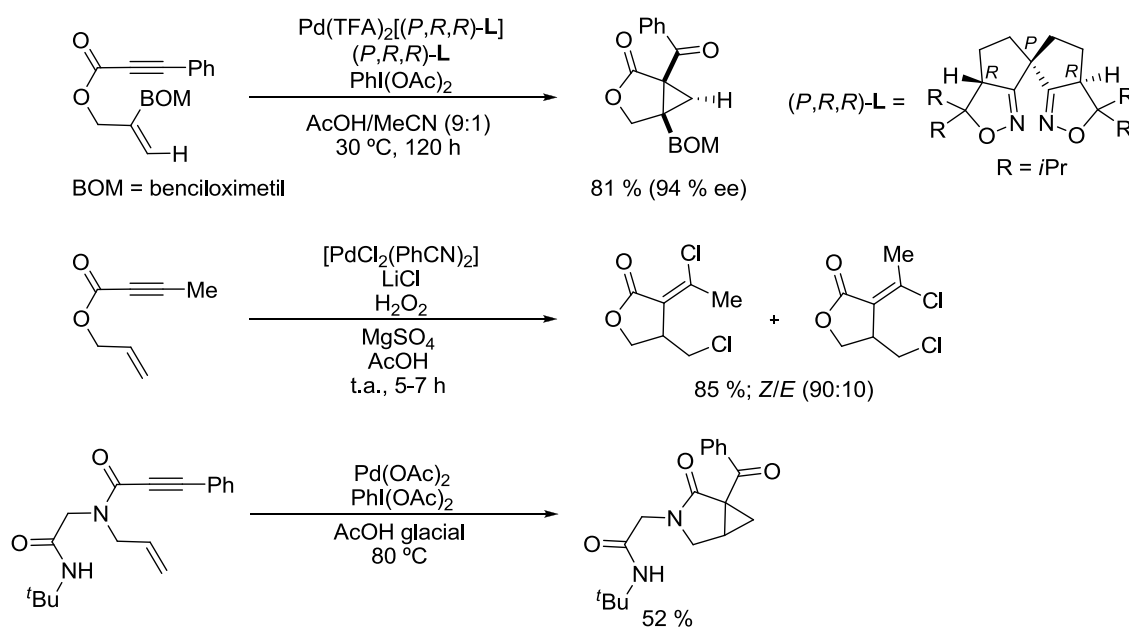
Esquema 45

La existencia de la especie de alquil Pd **B** está avalada por el aislamiento de un subproducto de reacción diacetilado (**Esquema 46**).



Esquema 46

A partir de estos trabajos, otros grupos de investigación han continuado ampliando los estudios sobre este tipo de reacciones (**Esquema 47**). Así, en la bibliografía se pueden encontrar ciclaciones oxidantes enantioselectivas,¹⁹⁶ ciclaciones que utilizan H₂O₂ como agente oxidante¹⁹⁷ y ciclaciones en las condiciones desarrolladas por Tse y Sanford con otro tipo de eninos.¹⁹⁸



Esquema 47

2.3.3. Adiciones nucleófilas

Debido a la necesidad actual de procesos químicos respetuosos con el medio ambiente, se han aumentado los esfuerzos por desarrollar nuevas reacciones en las cuales se que generen varios enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, en un solo paso sintético. Los procesos catalizados por metales de transición suelen darse en condiciones de reacción suaves y por eso representan una opción muy válida en la química orgánica sintética. De esta manera, ha habido un interés creciente en el desarrollo de reacciones tándem basadas en procesos de carbometalación, ya que se pueden capturar los intermedios de alquil- o alquenilmetal con distintos nucleófilos,

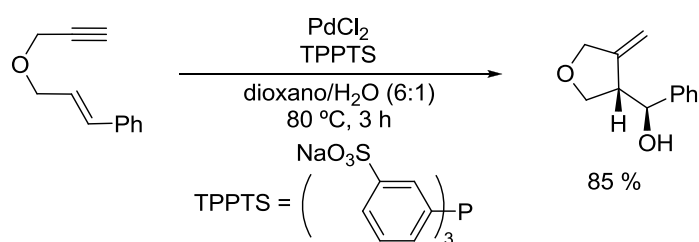
¹⁹⁶ Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452-3453.

¹⁹⁷ Yin, G.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5442-5445.

¹⁹⁸ Welsch, S. J.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6295-6297.

dando lugar a la formación de varios enlaces y a la funcionalización en una sola reacción.

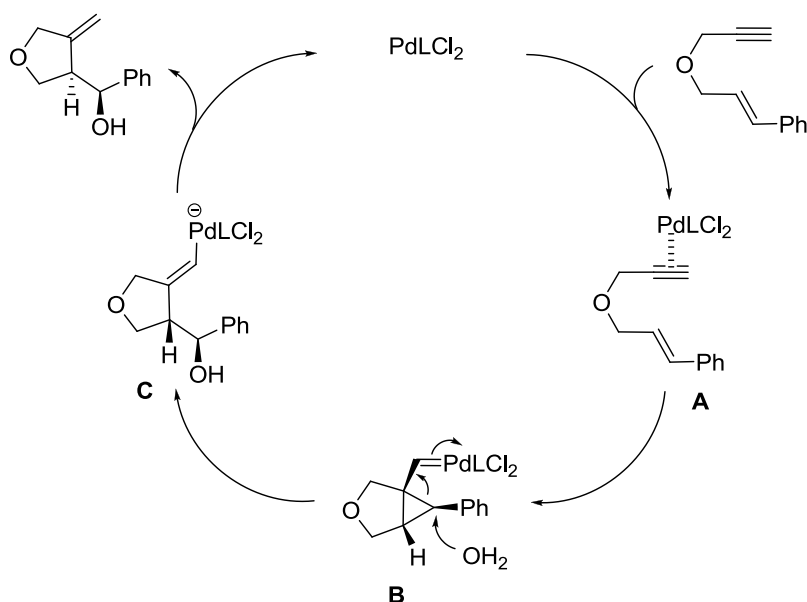
Durante unos estudios de aplicación de condiciones acuosas orgánicas a reacciones de cicloisomerización de 1,6-eninos, el grupo de Gênet descubrió la primera reacción de carbohidroxipaladación sobre estos sustratos.¹⁹⁹ La reacción se cataliza con PdCl_2 y utiliza fosfinas solubles en agua TPPTS (trifenilfosfina-*m*-trisulfonato sódico) como ligandos, en una mezcla homogénea de dioxano y agua. Así, se obtienen compuestos cíclicos de cinco miembros que incorporan un grupo hidroxilo de manera diastereoespecífica (**Esquema 48**). Asimismo, se introdujeron otros nucleófilos de oxígeno, como el metanol, de manera diastereoselectiva.



Esquema 48

De acuerdo con los experimentos de marcaje con deuterio y con los estudios mecanísticos recientes de transformaciones similares con Pt y Au, la reacción puede transcurrir a través de la formación del complejo de ciclopropilcarbeno **B** (**Esquema 49**). Se propone que el mecanismo de esta reacción comienza por la coordinación del metal al alquino, dando lugar al complejo η^2 metálico **A**. Esta coordinación favorece el ataque nucleofílico del alqueno, formándose el ciclopropilcarbeno metálico **B**, el cual puede sufrir un ataque nucleofílico del disolvente originando el alquénil Pd **C**. Por último, una protodesmetalación libera el producto observado completándose el ciclo catalítico.

¹⁹⁹ (a) Galland, J.-C.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8695-8698. (b) Galland, J.-C.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5137-5148. (c) Charruault, L.; Michelet, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4757-4760.



Esquema 49

Como ya se mencionó anteriormente, otros catalizadores son capaces de llevar a cabo hidroxilación o alcoxiciclaciones de 1,*n*-eninos, como por ejemplo, Pt(II) ,^{137a-b,200} Au(I) ,^{170,201} Au(III) ²⁰² e incluso Hg(II) .²⁰³

Por otro lado, los reactivos organometálicos también se han utilizado como nucleófilos en reacciones de cicloisomerización.²⁰⁴ Por ejemplo, el grupo de Murakami desarrolló la ciclación arilativa de 1,6-eninos catalizada por Rh (**Esquema 50**).²⁰⁵ La reacción comienza con una adición regioselectiva al alquino de una especie fenil-Rh(I),

¹³⁷ (a) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11549-11550. (b) Méndez, M.; Muñoz, M. P.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10511-10520.

¹⁷⁰ (a) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406. (b) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Muñoz, M. P.; Cárdenas, D.; Buñuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146-6148. (c) Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Nevado, C.; Herrero-Gómez, E.; Raducan, M.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1677-1693. (d) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5916-5923.

²⁰⁰ Charruault, L.; Michelet, V.; Taras, R.; Gladiali, S.; Genêt, J.-P. *Chem. Commun.* **2004**, 850-851.

²⁰¹ (a) Buzas, A. K.; Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1141-1144. (b) Martínez, A.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4633-4637.

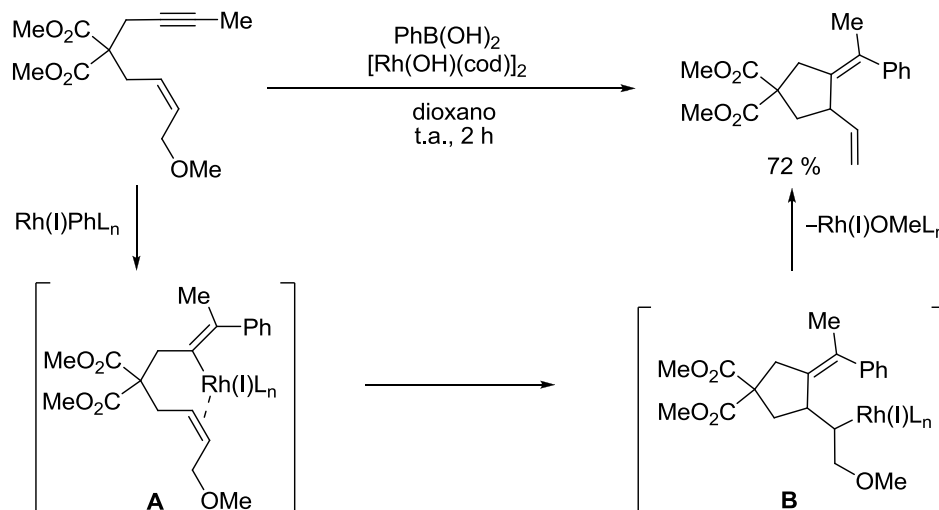
²⁰² (a) Chao, C.-M.; Genin, E.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P.; Michelet, V. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 538-545. (b) Chao, C.-M.; Toullec, P. V.; Michelet, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3719-3722.

²⁰³ Nishizawa, M.; Yadav, V. K.; Skwarcynski, M.; Takao, H.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1609-1611.

²⁰⁴ Hanzawa, Y.; Yabe, M.; Oka, Y.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4061-4064.

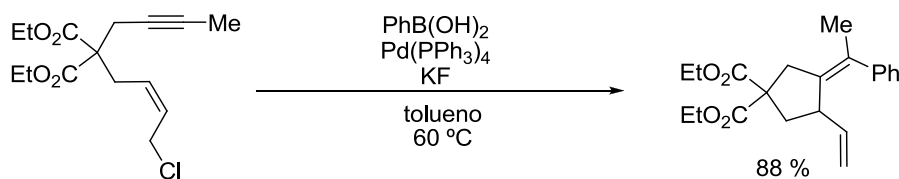
²⁰⁵ (a) Miura, T.; Shimada, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1094-1095. (b) Miura, T.; Shimada, M.; Murakami, M. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 868-877. (c) Shimada, M.; Harumashi, T.; Miura, T.; Murakami, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1035-1040.

generada *in situ* por una transmetalación de Rh(I) con el ácido fenilborónico, que da lugar al intermedio de alquenil Rh(I) **A**. Tras lo cual, se produce una carborrodación intramolecular con el alqueno de modo 5-*exo* que origina el intermedio de alquil Rh(I) **B**. Por último, la eliminación reductora del grupo metoxilo da lugar a la formación del dieno resultante y a la generación de un metóxido de Rh(I) catalíticamente activo.



Esquema 50

Este tipo de compuestos también se han obtenido con buenos rendimientos mediante reacciones tándem de ciclación/acoplamiento de Suzuki catalizadas por Pd(0) (**Esquema 51**).²⁰⁶



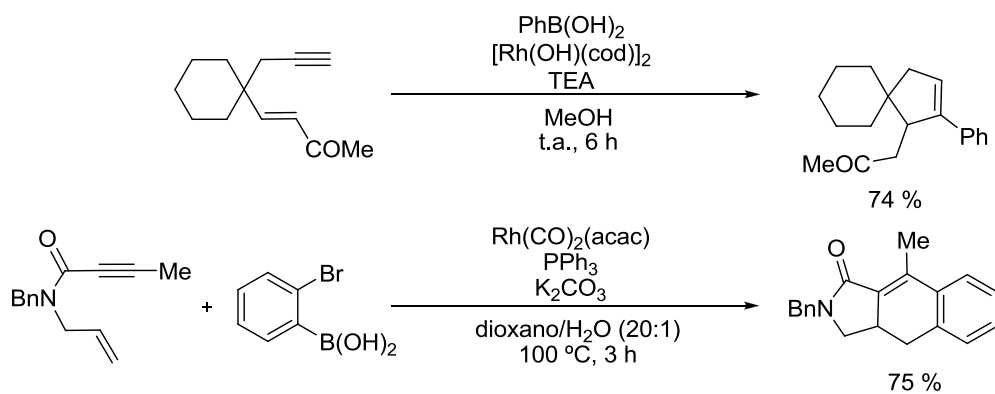
Esquema 51

En la bibliografía podemos encontrar algunos ejemplos más recientes de este tipo de ciclaciones arilativas catalizadas por Rh(I) en presencia de ácidos borónicos (**Esquema 52**). En este sentido cabe destacar el trabajo desarrollado por el grupo de Lee con 1,5-eninos en condiciones similares a las de Murakami,²⁰⁷ o el desarrollado por

²⁰⁶ Zhu, G.; Tong, X.; Cheng, J.; Sun, Y.; Li, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1712-1717.

²⁰⁷ Chen, Y.; Lee, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15598-15599.

Tong en condiciones acuosas para obtener los productos de una cicloadición formal [2+2+2] con el ácido 2-bromofenilborónico.²⁰⁸



Esquema 52

²⁰⁸ Fang, X.; Li, C.; Tong, X. *Chem. Commun.* **2009**, 5311-5313.

3. Ciclaciones de aleninos y enalenos catalizadas por metales

En comparación con los alquinos y alquenos, los alenos se han utilizado con mucha menos frecuencia como sustratos en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por metales de transición, ya que presentan más problemas de selectividad. Sin embargo, en los últimos años se han solventado muchos de estos problemas y han demostrado ser unos intermedios muy versátiles en síntesis orgánica.^{209,210}

La sustitución de una de las insaturaciones de un enino por un aleno conduce a dos sustratos diferentes (**Figura 7**). De manera que la sustitución del alqueno da lugar a un alenino (**A**) y la del alquino a un enaleno (**B**).

Cabe señalar que la presencia del aleno en este tipo de sustratos cambia totalmente la reactividad en procesos catalizados por metales de transición, haciendo posible la preparación un amplia gama de nuevos productos ciclados.

²⁰⁹ Para recientes avances en la química de alenos: (a) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3590-3593. (b) *Modern Allene Chemistry*; Krause, N.; Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vols. 1-2. (c) Hassan, H. H. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 413-439. (d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 783-816. (e) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009.

²¹⁰ Reacciones de metalación y bimetación. Hidroboración: (a) Kister, J.; DeBaillie, A. C.; Lira, R.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14174-14175. Hidrosililación (b) Sudo, T.; Asao, N.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2494-2499. Hidroestannilación: (c) Lautens, M.; Ostrovsky, D.; Tao, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6343-6346. Diboración: (d) Ishiyama, T.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2357-2360. (e) Yang F.-Y.; Cheng C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 761-762. (f) Pelz, N. F.; Woodward, A. R.; Burks, H. E.; Sieber, J. D.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16328-16329. (g) Pelz, N. F.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4557-4559. (h) Sieber, J. D.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 74-75. (i) Burks, H. E.; Liu, S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8766-8773. Sililboración: (j) Sugimoto, M.; Ohmori, Y.; Ito, Y. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 403-413. (k) Sugimoto, M.; Ohmura, T.; Miyake, Y.; Mitani, S.; Ito, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11174-11175. (l) Chang, K.-J.; Rayabarapu, D. K.; Yang, F.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 126-131. (m) Ohmura, T.; Taniguchi, H.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13682-13683. (n) Ohmura, T.; Sugimoto, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 29-49. Borilestannilación: (ñ) Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M. *Chem. Commun.* **1999**, 1863-1864. Disililación: (o) Watanabe, H.; Saito, M.; Sutou, N.; Nagai, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 617-618. (p) Watanabe, H.; Saito, M.; Sutou, N.; Kishimoto, K.; Inose, J.; Nagai, Y. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *225*, 343-356. Diestannilación: (q) Killing, H.; Mitchell, T. *Organometallics* **1984**, *3*, 1318-1320. (r) Mitchell, T. N.; Kwetkat, K.; Rutschow, D.; Schneider, U. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 969-978. (s) Kwetkat, K.; Riches, B. H.; Rossett, J.-M.; Brecknell, D. J.; Byriel, K.; Kennard, C. H. L.; Young, D. J.; Schneider, U.; Mitchell, T. N.; Kitching, W. *Chem. Commun.* **1996**, 773-774. (t) Wesquet, A. O.; Kazmaier, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3050-3053. Sililestannilación: (u) Mitchell, T. N.; Killing, H.; Dicke, R.; Wickenkamp, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 354-355. (v) Wang, M.; Cheng, L.; Hong, B.; Wu, Z. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 1521-1531.

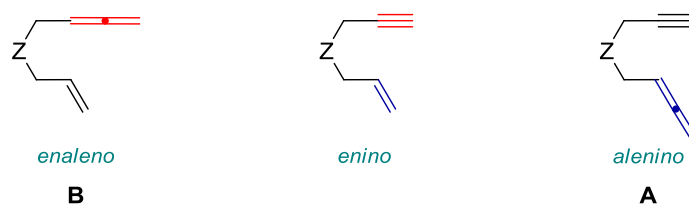


Figura 7

En las siguientes secciones, se abordarán las reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición de aleninos y enalenos.²¹¹

3.1. Ciclaciones de aleninos catalizadas por metales de transición

Aunque es cierto que las reacciones de cicloisomerización y los procesos de carbociclación catalizados por metales de transición de aleninos se han estudiado mucho menos que las de los eninos, estos procesos originan vías eficientes y átomoeconómicas hacia la síntesis de carbo- y heterociclos poliinsaturados. En la bibliografía se pueden encontrar muchas de estas reacciones catalizadas por metales como Ti, Ru, Rh, Pd, Mo, Cu, Pt y Au.^{212,213} Asimismo, se han descrito cicloadiciones térmicas.²¹⁴

²¹¹ Aubert, C.; Fensterbank, L.; Garcia, P.; Malacria, M.; Simonneau, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1954-1993.

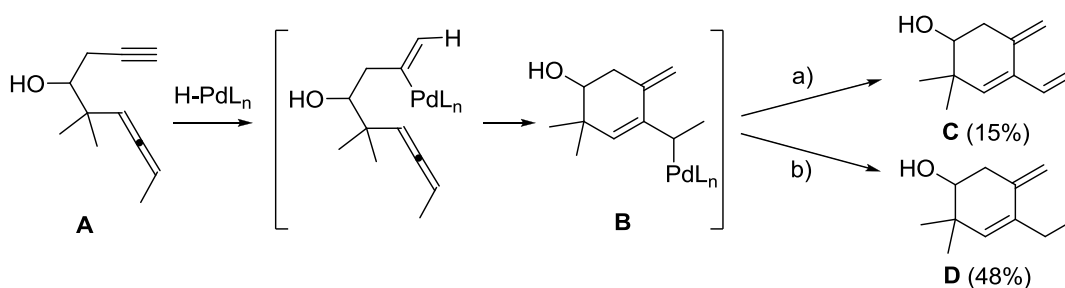
²¹² Referencias recientes: Ti: (a) Urabe, H.; Takeda, T.; Hideura, D.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11295-11305. Ru: (b) Saito, N.; Tanaka, Y.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4124-4126. Rh: (c) Brummond, K. M.; Chen, H.; Sill, P.; You, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15186-15187. (d) Mukai, C.; Inagaki, F.; Yoshida, T.; Kitagaki, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4117-4121. Pd: (e) Oh, C. H.; Jung, S. H.; Rhim, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8669-8671. (f) Oh, C. H.; Jung, S. H.; Park, D. I.; Choi, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2499-2502. Mo: (g) Shen, Q.; Hammond, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6534-6535. Cu: (h) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9987-9989. Pt: (i) Cadran, N.; Cariou, K.; Herve, G.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Marco-Contelles, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3408-3409. (j) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482-1491. Au: (k) Lemièrre, G.; Gandon, V.; Agenes, N.; Goddard, J.-P.; de Kozak, A.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7596-7599. (l) Cheong, P. H.-Y.; Morganelli, P.; Luzung, M. R.; Houk, K. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4517-4526.

²¹³ Mecanismos alternativos para las cicloisomerizaciones de aleninos: Co: (a) Llerena, D.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7027-7030. Ga: (b) Lee, S. I.; Sim, S. H.; Kim, S. M.; Kim, K.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7120-7123. Hg: (c) Sim, S. H.; Lee, S. I.; Seo, J.; Chung, Y. K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9818-9821. Metátesis de aleninos catalizada por Mo: (d) Murakami, M.; Kadowaki, S.; Matsuda, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3953-3956. Ag: (e) Garcia, P.; Harrak, Y.; Diab, L.; Cordier, P.; Ollivier, C.; Gandon, V.; Malacria, M.; Fensterbank, L.; Aubert, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2952-2955.

²¹⁴ Reacciones térmicas: (a) Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Miyamura, K.; Tanaka, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5113-5115. (b) Oh, C. H.; Gupta, A. K.; Park, D. I.; Kim, N. *Chem. Commun.* **2005**, 5670-5672. (c) Mukai, C.; Hara, Y.; Miyashita, Y.; Inagaki, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4454-4461. (d) Buisine, O.; Gandon, V.; Fensterbank, L.; Aubert, C.; Malacria, M. *Synlett* **2008**, 751-754. (e) Ovaska, T. V.; Kyne, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 376-378. (f) Mailyan, A. K.; Krylov, I. M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Osipov, S. N. *Synlett* **2011**, *16*, 2321-2324. (g) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Gómez-Campillos, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 364-370.

Como ya se mencionó anteriormente, un alenino es un sustrato compuesto por un alquino y un aleno. La presencia de un aleno en vez de alqueno cambia la reactividad frente a metales de transición en relación a los eninos. Mientras que en los eninos, el mecanismo siempre implica la coordinación del catalizador al alquino, en los aleninos las dos insaturaciones compiten por la coordinación. En muchos casos, la presencia de un grupo aceptor de electrones u otros grupos dirigentes en la molécula hacen que la preferencia en la coordinación del metal varíe, pudiendo coordinarse con el alquino o con el aleno.

Por ejemplo, el grupo de Oh describe estas dos rutas mecanísticas distintas para las ciclaciones catalizadas por Pd (**Esquema 53**).^{212e,f} Así, cuando el alenino **A** se somete a una ciclación con Pd(0) en presencia de un ácido carboxílico, se obtiene un trieno cíclico de seis miembros.^{212e} La formación de este compuesto se puede explicar mediante una hidropaladación del alquino en un principio, seguido por la formación de un intermedio de alquil-Pd **B**, en el que se da una β -eliminación de hidrógeno que conduce a **C**. En presencia de Et₃SiH, el intermedio **B** da lugar al producto de eliminación reductora **D**.



a) Pd(PPh₃)₄ (3 mol%), AcOH (1.2 equiv), tolueno, 90 °C, 3 h

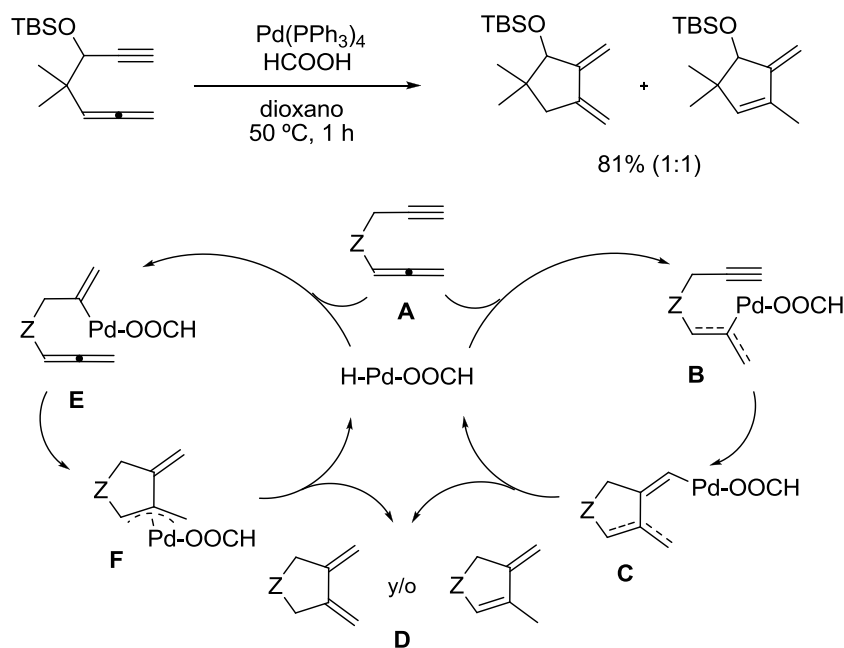
b) Pd₂(dba)₃ (3 mol%), P(*o*-Tol)₃ (3 mol%), Et₃SiH (3 equiv), AcOH (1.2 equiv), benceno, 50 °C, 2 h

Esquema 53

Por otro lado, el mismo grupo de investigación publicó otra reacción de ciclorreducción (**Esquema 54**)^{212f} en la que una especie de H-Pd reacciona con uno de los dobles enlaces del aleno **A** y forma el intermedio de alquenil-Pd **B**, donde el Pd se une al carbono central del aleno. A continuación se produce una carbopaladación con

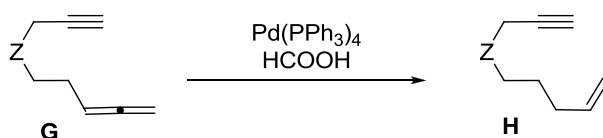
²¹² (e) Oh, C. H.; Jung, S. H.; Rhim, C. Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8669-8671. (f) Oh, C. H.; Jung, S. H.; Park, D. I.; Choi, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2499-2502.

el alquino, que forma el intermedio de alquenil-Pd **C**, y finalmente, una eliminación reductora origina los dienos cíclicos de 5 miembros **D**.



Esquema 54

La formación de los productos observados **D** también se puede explicar por otro mecanismo. En este caso, la especie de H-Pd reacciona con el alquino para formar el intermedio de alquenil-Pd **E**, seguido por la carbopaladación con el aleno para formar el intermedio de π -alilo **F** y, por último, de una eliminación reductora. Los autores se inclinaron por el primer mecanismo en función de los resultados obtenidos en la reacción con el alenino **G**, donde sólo se observó la hidropaladación del aleno y no la del alquino (**Esquema 55**).



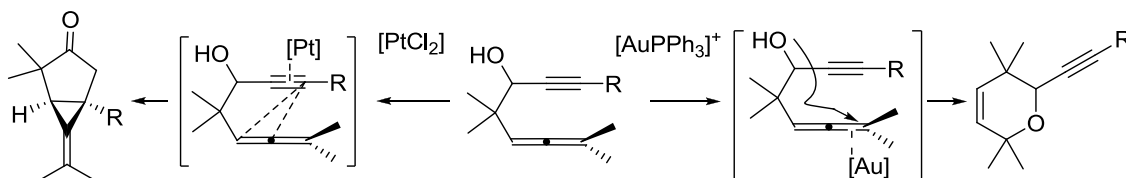
Esquema 55

Sin embargo, recientemente el grupo de Kang y Jang ha llevado a cabo ciclaciones reductoras sobre aleninos catalizadas por Pt.²¹⁵ Basándose en los resultados de estudios de marcaje isotópico con deuterio y en cálculos computacionales DFT, se descarta la ruta de ciclometalación y parece que la reacción

²¹⁵ Kim, H-T.; Yoon, H-S.; Jang, W-Y.; Kang, Y. K.; Jang, H-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3748-3754.

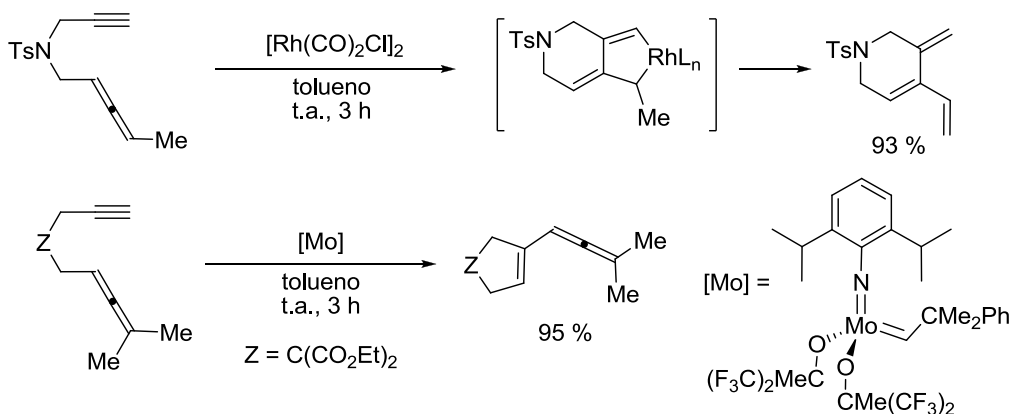
transcurre por la hidrometalación del alquino, ya que éste presenta una mayor reactividad frente a la especie de H-Pt que el aleno.

Esto concuerda con lo el estudio que publicaron Fensterbank y Malacria en el 2008,^{212j} en el cual el mismo alenino hidroxilado reaccionaba de distinta manera con Pt o con Au. Se dedujo que el Pt se coordinaba al alquino mientras que el Au lo hacía al aleno dando lugar, así, a compuestos totalmente diferentes (**Esquema 56**).



Esquema 56

Asimismo, los aleninos pueden sufrir procesos en los que tiene lugar la formación de intermedios metalacíclicos cuando se utilizan catalizadores tales como Ru,²¹⁶ Rh^{212c} o Pt²¹²ⁱ (**Esquema 57**). Además se pueden encontrar en la bibliografía reacciones de metátesis con catalizadores de Mo de tipo Schrock^{213d} (**Esquema 57**) y estudios computacionales que avalan que la metátesis con Mo comienza con una cicloadición [2+2] en el alquino.²¹⁷



Esquema 57

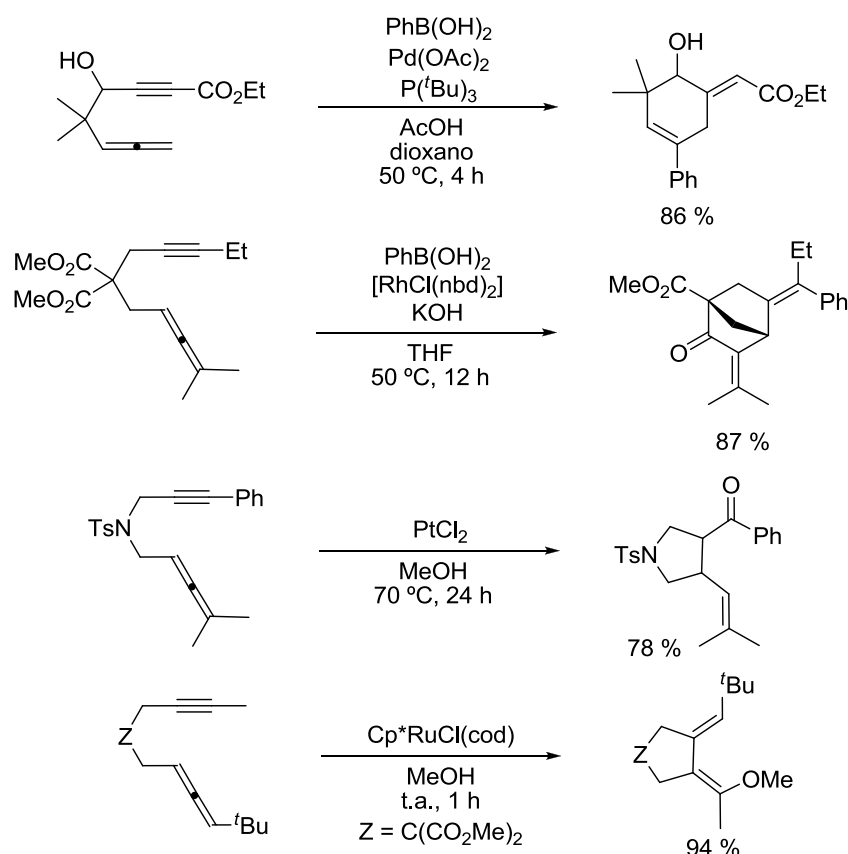
²¹² (c) Brummond, K. M.; Chen, H.; Sill, P.; You, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15186-15187. (i) Cadran, N.; Cariou, K.; Herve, G.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Marco-Contelles, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3408-3409. (j) Zriba, R.; Gandon, V.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482-1491.

²¹³ (d) Murakami, M.; Kadowaki, S.; Matsuda, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3953-3956.

²¹⁶ Saito, N.; Tanaka, Y.; Sato, Y. *Organometallics* **2009**, *28*, 669-671.

²¹⁷ Kim, K. H.; Ok, T.; Lee, K.; Lee, H.-S.; Chang, K. T.; Ihse, H.; Sohn, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12027-12033.

En este marco, conviene subrayar el desarrollo de algunos procesos tándem en los que además de producirse una ciclación del alenino se da una funcionalización del mismo. Tras sus trabajos de adición de ácidos borónicos a alquinos²¹⁸ y a alenos,²¹⁹ el grupo de Oh publicó una novedosa metodología de carbocilación y adición regioselectiva de ácidos organoborónicos a aleninos catalizada por Pd.²²⁰ Años después, el grupo de Murakami optimizó una serie de reacciones de ciclación de aleninos, similar a la anterior pero con ácidos arilborónicos y catalizada por Rh, que suministraron otro tipo de compuestos bicíclicos con buenos rendimientos.²²¹ Este último grupo además ha estudiado un tipo de carbociclación hidratante de aleninos catalizada por Pt,²²² que también se puede catalizar con Au,²²³ según el trabajo publicado por el grupo de Liu con unos aleninos similares (**Esquema 58**).



Esquema 58

²¹⁸ Oh, C. H.; Jung, H. H.; Kim, K. S.; Kim, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 805-808.

²¹⁹ Oh, C. H.; Ahn, T. W.; Reddy, V. R. *Chem. Commun.* **2003**, 2622-2623.

²²⁰ Gupta, A. K.; Rhim, C. Y.; Oh, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2247-2250.

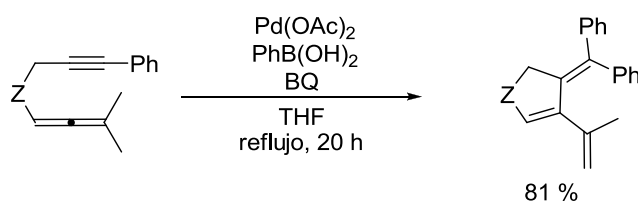
²²¹ Miura, T.; Ueda, K.; Takahashi Y.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2008**, 5366-5368.

²²² Matsuda, M.; Kadowaki, S.; Murakami, M. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1672-1677.

²²³ Yang, C.-Y.; Lin, G.-Y.; Liao, H.-Y.; Datta, S.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4907-4914.

Recientemente, en el grupo de Sato se ha desarrollado una carbociclación de aleninos catalizada por Ru en la que se adiciona un nucleófilo al intermedio ciclometalado de manera altamente regio- y estereoselectiva (**Esquema 58**).²²⁴

Bäckvall²²⁵ ha desarrollado muy recientemente la primera carbociclación/arilación oxidante catalizada por Pd(II) de aleninos en presencia de ácidos arilborónicos y utilizando benzoquinona como oxidante, de manera que se obtienen trienos con muy buenos rendimientos y vinilalenos cuando el alquino posee sustituyentes alquílicos (**Esquema 59**).



Esquema 59

Sin duda, los procesos en los que se introducen elementos de los grupos principales a través de la reacción de ciclación en un solo paso son especialmente importantes, ya que permiten la preparación de compuestos que se pueden funcionalizar posteriormente. Los aleninos también se pueden utilizar como sustratos en reacciones tándem de ciclación/metalación catalizadas por metales de transición. En este contexto, en el grupo de Shibata se desarrolló la primera carbociclación hidrosililativa de aleninos catalizada por Rh²²⁶ y RajanBabu y colaboradores han estudiado reacciones de ciclación-sililestannilación²²⁷ y ciclación-diestannilación de aleninos²²⁸ (**Esquema 60**).

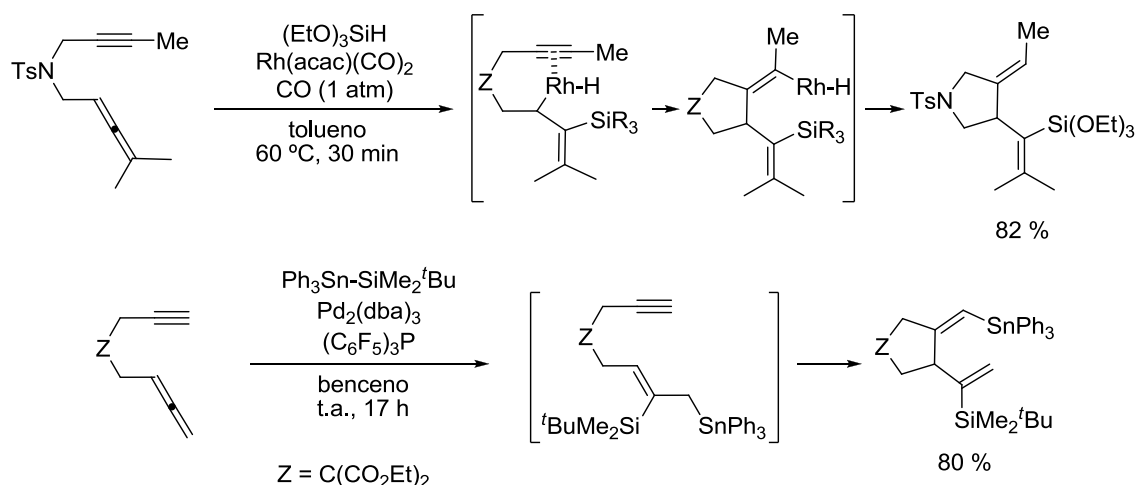
²²⁴ Saito, N.; Kohyama, Y.; Tanaka, Y.; Sato, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3754-3756.

²²⁵ Deng, Y.; Bartholomeyzik, T.; Persson, A. K. Å.; Sun, J.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2703-2707.

²²⁶ Shibata, T.; Kadowaki, S.; Takagi, K. *Organometallics* **2004**, 23, 4116-4120.

²²⁷ Shin, S.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8416-8417.

²²⁸ Kumareswaran R.; Shin, S.; Gallou, I.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7157-7170.



Esquema 60

3.2. Ciclaciones de enalenos catalizadas por metales de transición

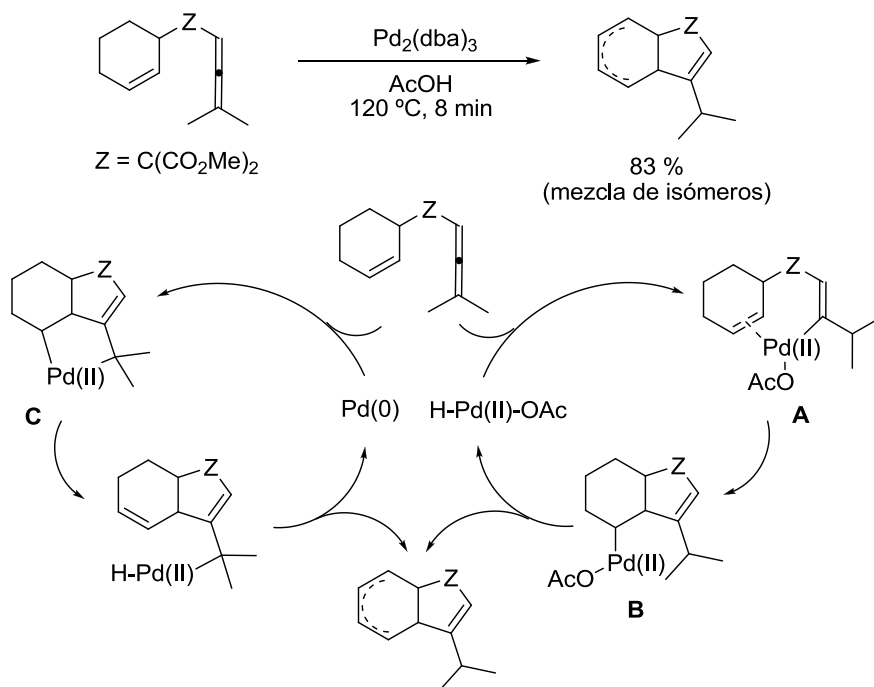
La química de los enalenos, o también llamados alenenos, se ha desarrollado en los últimos años. En la bibliografía se pueden encontrar distintos procesos de cicloisomerización o carbociclación catalizados por metales de transición²²⁹ (p.e., Ru, Rh, Ni/Cr, Pd, Au) y cicloadiciones térmicas.²³⁰

En el año 2005, Bäckvall y colaboradores desarrollaron el primer protocolo eficiente de cicloisomerización de enalenos catalizada por $\text{Pd}(0)$,^{229f} en el que la etapa de formación del enlace C-C era altamente estereoselectiva y se obtenían compuestos bicíclicos o derivados de ciclopentenos con altos rendimientos. Para este tipo de

²²⁹ Ru: (a) Gulías, M.; Collado, A.; Trillo, B.; López, F.; Oñate, E.; Esteruelas, M. A.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7660-7663. Rh: (b) Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348-5349. (c) Makino, T.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395-405. Ni/Cr: (d) Trost, B. M.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5231-5233. Pd: (e) Trost, B. M.; Matsuda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5233-5235. (f) Närhi, K.; Franzén, J.; Bäckvall J.-E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6937-6943. Au: (g) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 912-914. (h) Luzung M. R.; Mauleón P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402-12403. (i) Tarselli, M. A.; Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670-6673. (j) Horino, Y.; Yamamoto, T.; Ueda, K.; Kuroda, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2809-2811. (k) Marion, N.; Lemièrre, G.; Correa, A.; Costabile, C.; Ramón, R. S.; Moreau, X.; de Frémont, P.; Dahmane, R.; Hours, A.; Lesage, D.; Tabet, J.-C.; Goddard, J.-P.; Gandon, V.; Cavallo, L.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3243-3260.

²³⁰ Reacciones térmicas de enalenos: (a) Närhi, K.; Franzén, J.; Bäckvall J.-E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2914-2917. (b) Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Miyamura, K.; Tanaka, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5113-5115. (c) Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Aso, A.; Miyamura, K.; Fujii, N.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4378-4389.

cicloisomerizaciones, Bäckvall propone dos posibles rutas mecanísticas, que se muestran a continuación:

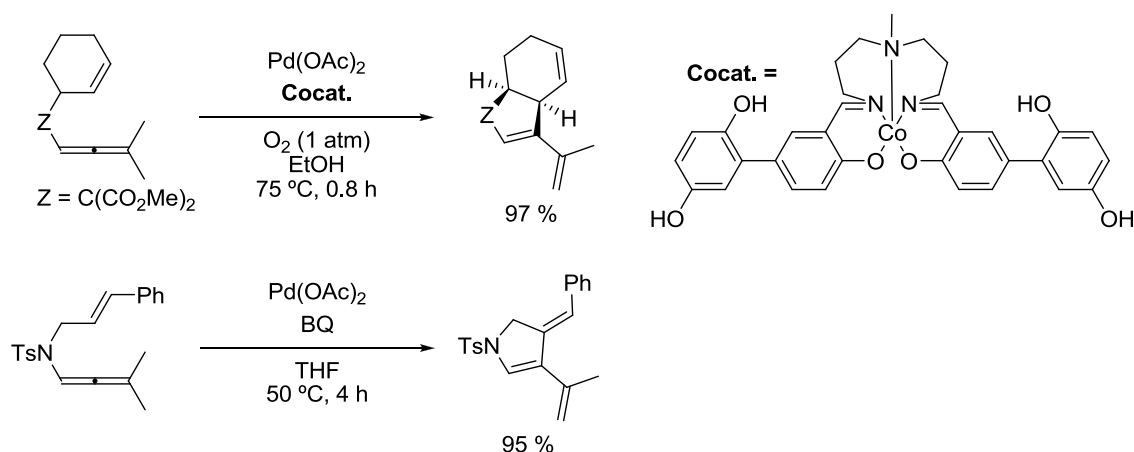


Esquema 61

La primera ruta mecanística propuesta comienza con una adición oxidante del disolvente (AcOH) a Pd(0), dándose la formación de una especie de H-Pd(II). El carbono terminal del aleno se puede insertar en el enlace H-Pd, dando lugar al intermedio de alquénil-Pd **A** y otra posterior inserción 1,2 del doble enlace en el enlace Pd-C daría lugar a **B**, que tras una β -eliminación de hidrógeno origina el producto obtenido. Sin embargo, esta cicloisomerización también se podría explicar por una cicloadición oxidante del enaleno al Pd(0) para dar el ciclometalaciclo **C**, que tras una β -eliminación de hidrógeno y una eliminación reductora daría lugar al producto observado. La formación de diferentes isómeros se puede explicar mediante consecutivas β -eliminaciones y reinserciones en la especie de H-Pd a lo largo del ciclohexeno.

Recientemente, Bäckvall ha publicado varios trabajos sobre carbociclaciones oxidantes de enalenos catalizadas por Pd(II) (**Esquema 62**). El primer tipo de carbociclación consiste en una carbociclación aeróbica de enalenos en la que se utiliza un cocatalizador híbrido de Co como mediador de transferencia electrónica,

generando trienos bicíclicos con excelentes rendimientos.²³¹ Este trabajo mejoró la eficiencia de otro anterior en el que se utilizaban dos mediadores de transferencia electrónica en vez de uno sólo.²³² El segundo tipo consiste en una carbociclación oxidante en la que se utiliza un agente oxidante, como es la benzoquinona (**Esquema 62**).²³³



Esquema 62

Asimismo se pueden dar otras rutas mecanísticas al emplear otros metales distintos al Pd (**Esquema 63**). Por ejemplo, el Rh también forma intermedios ciclometalados,^{229c} las reacciones catalizadas por Au transcurren por intermedios catiónicos o de metal-carbeno,^{229g-k} e incluso se han descrito reacciones de metátesis con Ru.²³⁴

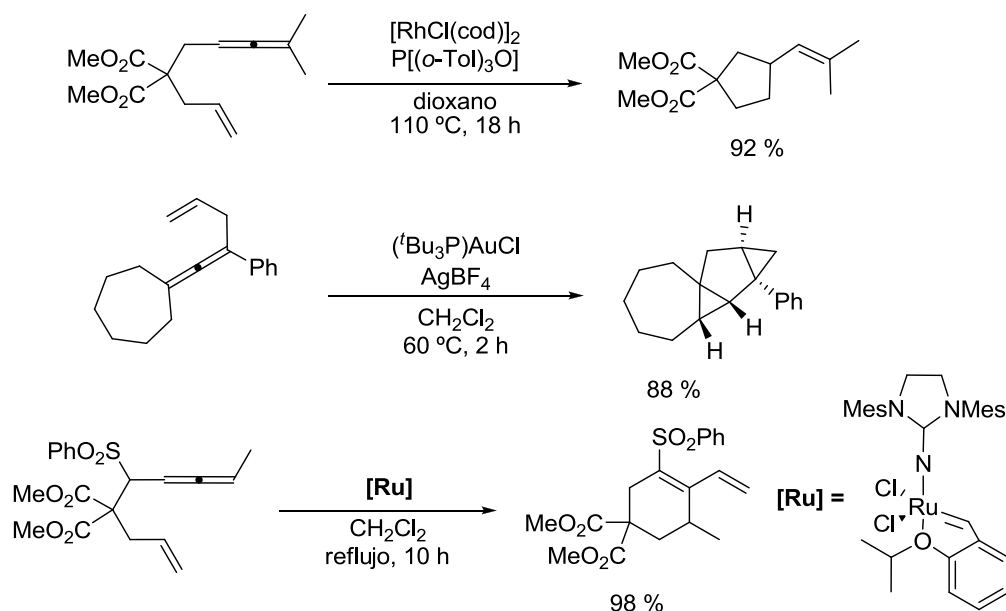
²²⁹ (c) Makino, T.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 395-405. (g) Lee, J. H.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 912-914. (h) Luzung M. R.; Mauleón P.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402-12403. (i) Tarselli, M. A.; Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670-6673. (j) Horino, Y.; Yamamoto, T.; Ueda, K.; Kuroda, S.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2809-2811. (k) Marion, N.; Lemièrre, G.; Correa, A.; Costabile, C.; Ramón, R. S.; Moreau, X.; de Frémont, P.; Dahmane, R.; Hours, A.; Lesage, D.; Tabet, J.-C.; Goddard, J.-P.; Gandon, V.; Cavallo, L.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3243-3260.

²³¹ Johnston, E. V.; Karlsson, E. A.; Lindberg, S. A.; Åkermarck, B.; Bäckvall, J-E. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6799-6801.

²³² Piera, J.; Närhi, K.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6914-6917.

²³³ (a) Franzén, J.; Bäckvall, J-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6056-6057. (b) Persson, A. K. Å.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4624-4627.

²³⁴ (a) Mukai, C.; Itoh, R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3971-3974. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Rodríguez-Acebes, R. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 749-758.



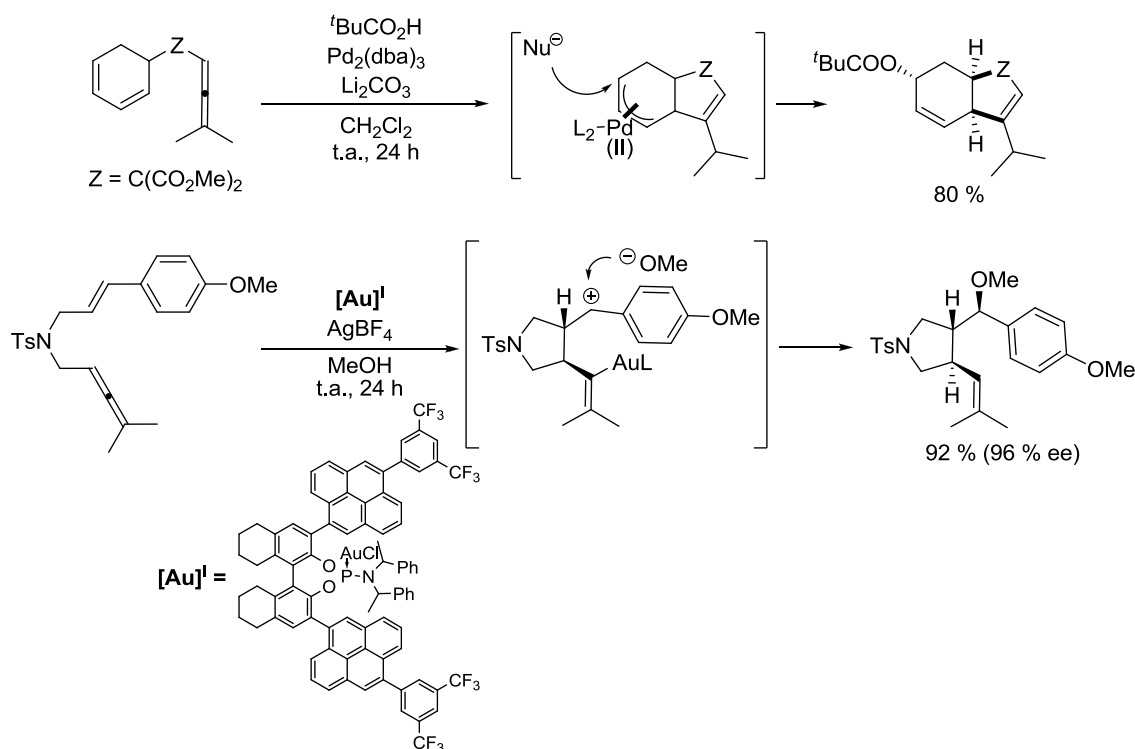
Esquema 63

Al igual que los aleninos, los enalenos también se han utilizado como sustratos en reacciones tándem de ciclación/funcionalización.²³⁵ Por un lado, se pueden encontrar ejemplos de adición nucleofílica de agua u otros nucleófilos durante la reacción de ciclación sobre alenos sustituidos con dienos conjugados (**Esquema 64**), por ejemplo, los desarrollados en el grupo de Bäckvall.²³⁶ Muy recientemente, el grupo de Toste ha desarrollado una novedosa metodología de ciclación/alcoxilación catalizada por Au(I) de enalenos, altamente diastereo- y enantioselectiva en la que se obtienen heterociclos que contienen tres estereocentros consecutivos con buenos rendimientos.²³⁷

²³⁵ (a) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3590-3593. (b) *Modern Allene Chemistry*; Krause, N.; Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004; Vols. 1-2.

²³⁶ (a) Löfstedt, J.; Franzén, J.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8015-8025. (b) Löfstedt, J.; Närhi, K.; Dorange, I.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7243-7248. (c) Dorange, I.; Löfstedt, J.; Närhi, K.; Franzén, J.; Bäckvall, J. E. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 3445-3449. (d) Piera, J.; Persson, A.; Caldentey X.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14120-14121.

²³⁷ González, A. Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5500-5507.

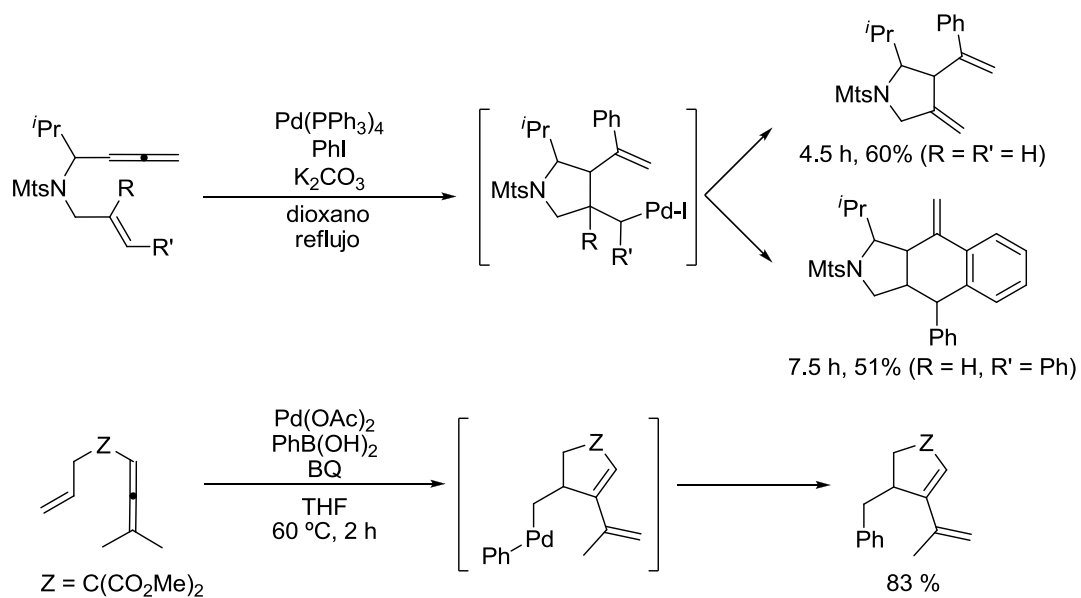


Esquema 64

Por otro lado, existen ejemplos de ciclación arilativa sobre este tipo de sustratos (**Esquema 65**). Por ejemplo, los estudios realizados por Ohno y Tanaka para la construcción directa de heterotriciclos a través de una activación C-H aromática después de la adición de haluros de arilo.²³⁸ Recientemente, el grupo de Bäckvall ha publicado una carbociclación/arilación oxidante de enalenos utilizando ácidos borónicos comerciales y catalizada por Pd, para dar los carbociclos bencilados con buenos rendimientos.²³⁹

²³⁸ (a) Ohno, H.; Takeoka, Y.; Miyamura, K.; Kadoh, Y.; Tanaka, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 2647-2650. (b) Ohno, H.; Takeoka, Y.; Miyamura, K.; Kadoh, Y.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4763-4766. (c) Ohno, H.; Miyamura, K.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Takeoka, Y.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3728-3741.

²³⁹ Tuo Jiang, T.; Persson, A. K. Å.; Bäckvall, J-E. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5838-5841.



Esquema 65

4. Ciclaciones de 1,7-eninos catalizadas por metales

En general, los eninos son sustratos muy versátiles y útiles en reacciones catalíticas debido a que su síntesis suele ser sencilla y son fácilmente funcionalizables. A pesar de que los 1,7-eninos han sido menos estudiados que los 1,6-eninos, en la bibliografía se pueden encontrar numerosos ejemplos de reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición en las que se utilizan como sustratos.^{126c,f;240} Son compuestos muy interesantes para la síntesis de derivados cíclicos, ya que se pueden conseguir anillos de 5,^{139a,144g,h;241} 6 (en la mayoría de los casos), 7²⁴² y hasta 8²⁴³ miembros, en procesos de un solo paso y siendo en algunos casos, el único modo de sintetizarlos. Estos tipos de anillos suelen ser muy comunes en las estructuras de productos naturales, por lo que han sido ampliamente utilizados para la síntesis total de algunos de ellos o de sus intermedios.^{142f,143e,244} Generalmente, las reacciones catalizadas de 1,7-eninos suelen ser de ciclación, encontrándonos en la bibliografía ejemplos de reacciones de cicloisomerización,^{124e,245} transposición,^{136b} metátesis,^{163,164} reacciones de tipo Pauson Khand,^{160e,246} etc. En las que se utilizan como catalizadores

¹²⁴ (e) Ojima, I.; Tzamarioudaki, M.; Li, Z.; Donovan, R. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662.

¹²⁶ (c) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834. (f) Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268-4315, y sus referencias.

¹³⁶ (b) Lee, S. I.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2009**, *4*, 371-384.

¹³⁹ (a) Trost, B. M.; Dean Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9728-9729.

¹⁴² (f) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633.

¹⁴³ (e) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10259-10268.

¹⁴⁴ (g) Tong, X.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6370-6371. (h) Tong, X.; Li, D.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7601-7607.

¹⁶⁰ (e) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283.

¹⁶³ Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317-1382

¹⁶⁴ (c) Villar, H.; Frings, M.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 55-66.

²⁴⁰ Trost, B. M.; Krische, M. J. *Synlett* **1998**, *1*, 1-16.

²⁴¹ (a) Bajracharya, G. B.; Pahadi, N. K.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6204-6210.

(b) Okamoto, R.; Okazaki, E.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4894-4897.

²⁴² (a) Kim, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10180-10181. (b) Lee, Y.-J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10652-10661.

²⁴³ (a) Kagoshima, H.; Hayashi, M.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Organometallics* **1996**, *15*, 5439-5441. (b) Marion, F.; Coulomb, J.; Courillon, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1509-1511.

²⁴⁴ (a) Oppolzer, W.; Xu, J.; Stone, C. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 465-468. (b) Trost, B. M.; Dumas, J.; Villa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836-9845. (c) Kittaka, A.; Suhara, Y.; Takayanagi, H.; Fujishima, T.; Kurihara, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2619-2622. (d) Clark, J. S.; Townsend, R. J.; Blake, A. J.; Teat, S. J.; Johns, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3235-3238. (e) Rosillo, M.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7029-7031. (f) Cassayre, J.; Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1783-1785. (g) Harada, K.; Tono, Y.; Kato, H.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3829-3832.

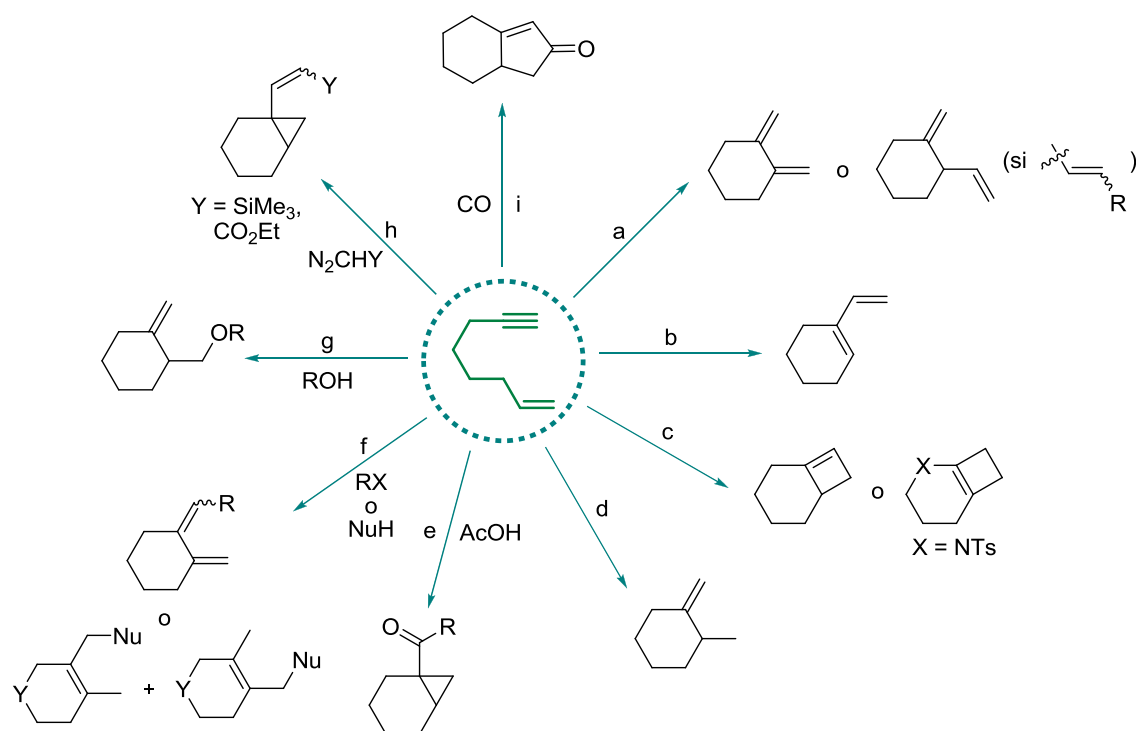
²⁴⁵ Fairlamb, I. J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1048-1052.

²⁴⁶ Boñaga, L. V. R.; Krafft, M. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9795-9833.

sales y complejos de muy diversos metales tales como Pd,²⁴⁷ Pt,¹²⁶ Au,¹⁸⁵ Ru,^{164b} Co,¹²⁸ⁱ Ga,^{184c} In,^{184d} Ti,^{128e} etc.

El interés del estudio de la reactividad de este tipo de sustratos reside en la gran versatilidad de compuestos que se originan con pequeños cambios en la estructura del sustrato, en la naturaleza del catalizador, el uso de aditivos, los disolventes utilizados, entre otros. Esta sección se centrará en las reacciones de ciclación de 1,7-eninos catalizadas por metales de transición que dan lugar a compuestos cíclicos de 6 miembros.

Las reacciones de ciclación que se han publicado con estos compuestos²⁴⁸ se pueden clasificar de manera genérica en los siguientes grandes grupos, dependiendo de la estructura de los productos obtenidos:



Esquema 66

¹²⁶ (e) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmina, S. A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2271-2296.

¹²⁸ (e) Sato, F.; Urabe, H.; Okamoto, S. *Synlett* **2000**, 6, 753-775. (i) Buisine, O.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3517-3525.

¹⁶⁴ (b) Poulsen, C. S.; Madsen, R. *Synthesis* **2003**, 1-18.

¹⁸⁴ (c) Chatani, N.; Inoue, H.; Kotsuma, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10294-10295. (d) Miyanoana, Y.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2155-2158.

¹⁸⁵ (a) Cabello, N.; Rodríguez, C.; Echavarren, A. M. *Synlett* **2007**, 11, 1753-1758. (d) Jiménez-Nuñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3326-3350.

²⁴⁷ Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 34-42.

²⁴⁸ El sustrato dibujado representa una figura muy genérica sin sustituyentes para otorgarle una mayor simplicidad al esquema.

Las reacciones que aparecen en el **Esquema 66** son las siguientes: a) Ciclación de tipo Alder-eno, b) Reacción de transposición y de metátesis, que dan lugar al mismo tipo de productos, c) Reacción formal de cicloadición [2+2], d) Ciclación reductora, e) Ciclación oxidante, f) Ciclación alquilante, g) Alcoxi- o hidrox ciclación, h) Ciclación con adición de diazoalcanos, y por último i) Reacción de tipo Pauson Khand.

De las reacciones mencionadas anteriormente, las que han despertado mayor interés en los últimos años desde el punto de vista sintético y átomo económico son aquellas en las que se da una funcionalización de la molécula junto con la ciclación (e-i).

En cuanto a la ciclación oxidante (e), el grupo de Sanford¹⁹⁵ ha publicado los únicos ejemplos de ciclación oxidante sobre 1,7-eninos. Esta ciclación está catalizada por Pd y se utiliza un agente oxidante (diacetoxiyodobenceno, PIDA) para conseguir el intermedio clave de Pd^{IV}, obteniéndose la conversión estereoespecífica del enino en una ciclopropilcetona con rendimientos moderados.

Los únicos ejemplos de ciclación alquilante de 1,7-eninos (f) se desarrollaron en el grupo de Trost en los años 90. El proceso está catalizado por Pd(OAc)₂ en presencia de un ligando de tipo fosfina con vinilbromuros²⁴⁹ o bien con pronucleófilos estabilizados²⁵⁰ como son la fenilsulfonil-2-propanona o la bisulfona, aunque en este caso la reacción no fue muy regioselectiva.

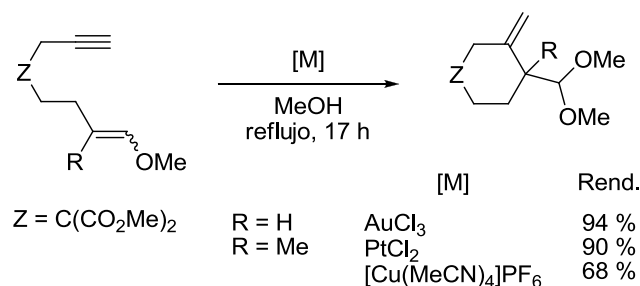
Los únicos ejemplos de alcoxiciclaciones (g) sobre 1,7-eninos que se pueden encontrar en la bibliografía, se deben al grupo de Echavarren.²⁵¹ Esta reacción puede ser catalizada por metales de transición electrófilos de Au^{III} y Pt^{II}, y un complejo de Cu^I en metanol para dar los correspondientes productos con buenos rendimientos (**Esquema 67**).

¹⁹⁵ (a) Welbes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836-5837. (b) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3211-3221.

²⁴⁹ (a) Trost, B. M.; Pfrengle, W.; Urabe, H.; Dumas, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1923-1924. (b) Trost, B. M.; Dumas, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 19-22.

²⁵⁰ Trost, B. M.; Zhi, L.; Imi, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1361-1364.

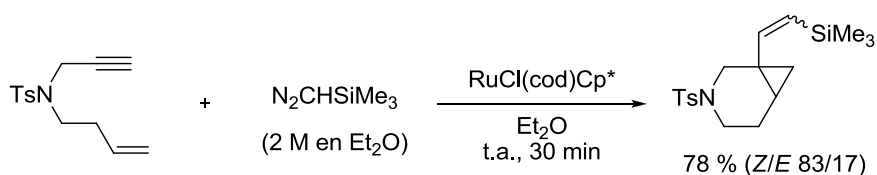
²⁵¹ (a) Nevado, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2627-2635. (b) Nevado, C.; Charruault, L.; Michelet, V.; Nieto-Oberhuber, C.; Muñoz, M. P.; Méndez, M.; Rager, M.; Genêt, J.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *4*, 706-713.



Esquema 67

Las reacciones de hidrox ciclación sobre 1,7-eninos se han llevado a cabo con $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ ²⁰³ y AuCl_3 ²⁵² en presencia de agua, pero no son selectivas debido a procesos competitivos de hidratación del alquino sin que se de la ciclación. Asimismo, Trost^{143c} ha publicado una variante de este tipo de reacciones que transcurre por un mecanismo diferente, en el que se da la ciclación y adición de agua de varios 1,7-eninos con Ru, para dar lugar a dicetonas cíclicas con buenos rendimientos.

Las reacciones de ciclación con adición de diazoalcanos (h) han sido desarrolladas recientemente en el grupo de Dixneuf²⁵³ sobre varios 1,7-eninos utilizando un precatalizador de Ru, que al formar el complejo con el diazocompuesto inhibe por completo la reacción de metátesis de cierre de anillo, dando lugar a compuestos bicíclicos derivados de aminoácidos con alta estereoselectividad (Esquema 68).



Esquema 68

¹⁴³ (c) Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5877-5878.

²⁰³ Nishizawa, M.; Yadav, V. K.; Skwarczynski, M.; Takao, H.; Imagawa, H.; Sugihara, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1609-1611.

²⁵² Genin, E.; Leseurre, L.; Toullec, P. Y.; Genét, J.; Michelet, V. *Synlett* **2007**, *11*, 1780-1784.

²⁵³ (a) Eckert, M.; Monnier, F.; Shchetnikov, G. T.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Toupet, L.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3741-3743. (b) Monnier, F.; Vovard-Le Bray, C.; Castillo, D.; Aubert, V.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Toupet, L.; Ienco, A.; Mealli, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037-6049. (c) Eckert, M.; Moulin, S.; Monnier, F.; Titanyuk, I. D.; Osipov, S. N.; Roisnel, T.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9456-9462.

De las reacciones de cicloadición de 1,7-eninos, sin duda la que más se ha desarrollado en los últimos años es la reacción de tipo Pauson Khand (i).^{160e,g-h;246,254} Se trata del método más práctico y utilizado para la síntesis de ciclopentenonas, ya que partiendo de sustratos sencillos se aumenta mucho la complejidad molecular en un solo paso y generalmente con un elevado control estereo- y regioquímico. En este tipo de reacciones, se da una cicloadición formal [2+2+1] de un alquino, un alqueno y monóxido de carbono., catalizada normalmente por complejos de Co.²⁵⁵ En la actualidad, el alcance de esta transformación se ha ampliado considerablemente sobre este tipo de sustratos, las condiciones se han podido suavizar, se pueden utilizar como catalizadores distintos complejos de Ti,²⁵⁶ Zr,²⁵⁷ Mo,²⁵⁸ Pd²⁵⁹ y Rh,²⁶⁰ se puede llevar a cabo sobre soportes sólidos,²⁶¹ y se han conseguido desarrollar versiones asimétricas.²⁶²

También encontramos algunos ejemplos de reacciones de ciclación de eninos con adición de isocianuros muy similares a las de tipo Pauson Khand, catalizadas por Ni^{124c,263} y Ti²⁶⁴ con las que se obtienen iminociclopentenos que se pueden hidrolizar en condiciones ácidas a las correspondientes ciclopentenonas.

¹²⁴ (c) Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *Synlett* **1992**, 7, 539-546.

¹⁶⁰ (e) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3263-3283. (g) Rodríguez Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 17, 2881-2889. (h) Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32-42.

²⁴⁶ Boñaga, L. V. R.; Krafft, M. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9795-9833.

²⁵⁴ Otros reviews con ejemplos de 1,7-eninos: (a) Geis, O.; Schmalz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 911-914. (b) Ingate, S. T.; Marco-Contellers, J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, 30, 123-143.

²⁵⁵ Ejemplos recientes: (a) Blanco-Urgoiti, J.; Abdi, D.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 67-74. (b) Odedra, A.; Wu, C.; Madhushaw, R. J.; Wang, S.; Liu, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9610-9611.

²⁵⁶ (a) Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9450-9451. (b) Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5881-5898.

²⁵⁷ Negishi, E.; Holmes, S. J.; Tour, J. M.; Miller, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2568-2569.

²⁵⁸ Adrio, J.; Rodríguez Rivero, M.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 431-434.

²⁵⁹ Ihle, N. C.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 560-563.

²⁶⁰ Toshitake Kobayashi, T.; Yuji Koga, Y.; Koichi Narasaka, Y. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 73-87.

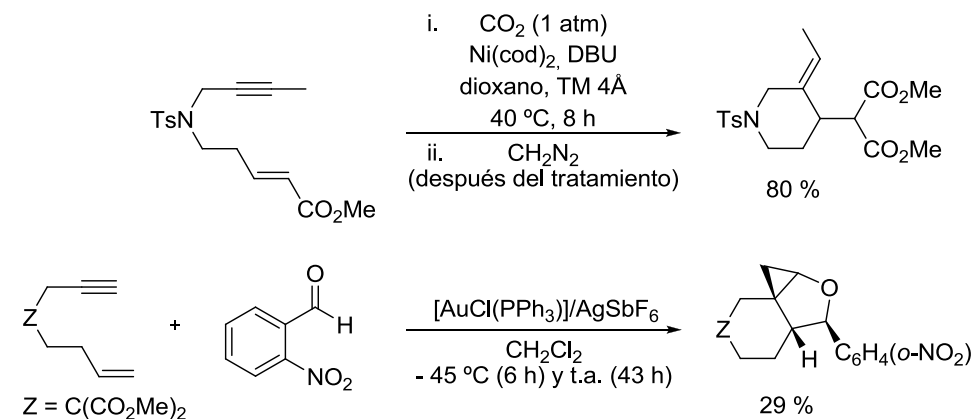
²⁶¹ (a) Bolton, G. L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3433-3436. (b) Bolton, G. L.; Hodges, J. C.; Rubin, J. R. *Tetrahedron* **1997**, 53, 6611-6634.

²⁶² (a) Quattropiani, A.; Anderson, G.; Bernardinelli, G.; Kündig, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4773-4774. (b) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7411-7412.

²⁶³ Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1286-1288.

²⁶⁴ Berk, S. C.; Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4912-4913.

Otras cicloadiciones sobre 1,7-eninos que no se han incluido en el esquema general son las desarrolladas por Sato y Mori,²⁶⁵ en las que se da una ciclación carboxilante catalizada por Ni usando CO₂ para dar ciclohexanos carboxilados con rendimientos buenos y moderados, y la desarrollada por Helmchen,²⁶⁶ en la que se da la ciclación y adición de un compuesto carbonílico sobre un 1,7-enino catalizada por Au, para dar un oxatriciclo con alto nivel de diastereoselectividad pero bajo rendimiento (**Esquema 69**).



Esquema 69

El primer intento de una reacción de ciclación-metalación sobre un 1,7-enino se llevó a cabo en el grupo de Lautens en el 2000.²⁶⁷ Se utilizaron las condiciones de ciclación estannilativa catalizada por Pd que se habían puesto a punto en el grupo sobre 1,6-eninos. Por desgracia, la ciclación no tuvo lugar y sólo se dio la hidroestannilación del alquino. Existen sólo dos ejemplos en la bibliografía de ciclación-metalación sobre un 1,7-enino. Uno se ha llevado a cabo por el grupo de Ojima²⁶⁸ en el que se da la sililcarboxiciclación de un único 1,7-enino catalizada por Rh en presencia de un hidrosilano con un 34 % de rendimiento (**Esquema 70**). El otro, descrito por el grupo de Rajanbabu, es un proceso de carbociclación borilestannilativa y será comentado con detalle en la siguiente sección.²⁶⁹

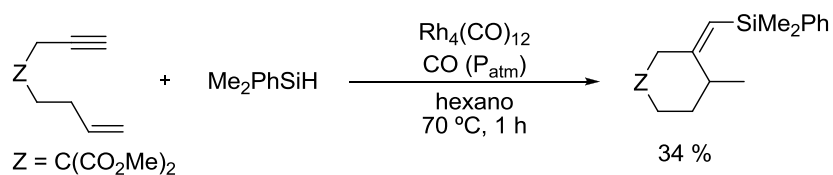
²⁶⁵ (a) Takimoto, M.; Mizuno, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5173-5176. (b) Takimoto, M.; Mizuno, T.; Mori, M. Sato, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7589-7597.

²⁶⁶ Schelwies, M.; Moser, R.; Dempwolff, A. L.; Rominger, F.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10888-10900.

²⁶⁷ Lautens, M.; Mancuso, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 671-673.

²⁶⁸ Ojima, I.; Vu, A. T.; Lee, S.; McCullagh, J. V.; Moralee, A. C.; Fujiwara, M.; Hoang, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9164-9174.

²⁶⁹ Singidi, R. R.; Kutney, A. M.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13078-13087.



Esquema 70

Además, se pueden encontrar en la bibliografía dos ejemplos de ciclaciones radicálicas sobre 1,7-eninos, una inducida por Bu_3SnH ²⁷⁰ y otra por $\text{HSi}(\text{SiMe}_3)_3$ ²⁷¹ que van con buenos rendimientos.

²⁷⁰ Rao, G. S. R. S.; Bhaskar, K. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2813-2816.

²⁷¹ Martin, J.; Jaramillo, L. M. *Bol. Soc. Chil. Quím.* **1998**, 43, 3, 259-266.

5. Ciclación borilativa de 1,6-eninos y derivados poliinsaturados

Actualmente, los organoboranos están siendo ampliamente utilizados como sustratos, tanto por las interesantes propiedades que presentan dichos compuestos, como por la compatibilidad de estos reactivos con la mayoría de los grupos funcionales en una gran variedad de condiciones de reacción. Además, son unos intermedios altamente versátiles ya que pueden ser transformados en nuevas funcionalizaciones con retención de la configuración, tanto en reacciones estequiométricas como catalíticas. Por ejemplo, los enlaces C-B se pueden transformar a enlaces C-O,²⁷² C-N²⁷³ y C-F²⁷⁴ mediante reacciones de oxidación, aminación y fluoración respectivamente. Asimismo, los métodos de formación de enlaces C-C a partir de organoboranos mediante reacciones de acoplamiento-cruzado catalizadas por metales de transición con gran variedad de electrófilos orgánicos, se están estudiando ampliamente debido a su gran interés sintético. De esta manera, las reacciones de ciclación con adición de boro resultan extremadamente útiles para conseguir compuestos cíclicos fácilmente funcionalizables en un solo paso.²⁷⁵

Las reacciones de ciclación con adición de boro sobre 1,6-eninos se describieron por primera vez en el grupo de Tanaka en presencia de reactivos con enlaces B-Si²⁷⁶ y B-Sn,²⁷⁷ catalizadas por paladio (**Esquema 71**). En estos trabajos, las carbociclaciones borilsililativas y borilestannilativas se llevaron a cabo mayoritariamente sobre diinos, pero para demostrar el amplio alcance de la reacción, se probaron las condiciones de dichas carbocilaciones sobre los 1,6-eninos mostrados en el siguiente esquema:

²⁷² (a) Doucet, H.; Fernández, E.; Layzell, P. T.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1320-1330. (b) Demay, S.; Volant, F.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1235-1238. (c) Kwong, F. Y.; Yang, Q.; Mak, T. C.W.; Chan, A. S. C.; Chan, K. S. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 2769-2777.

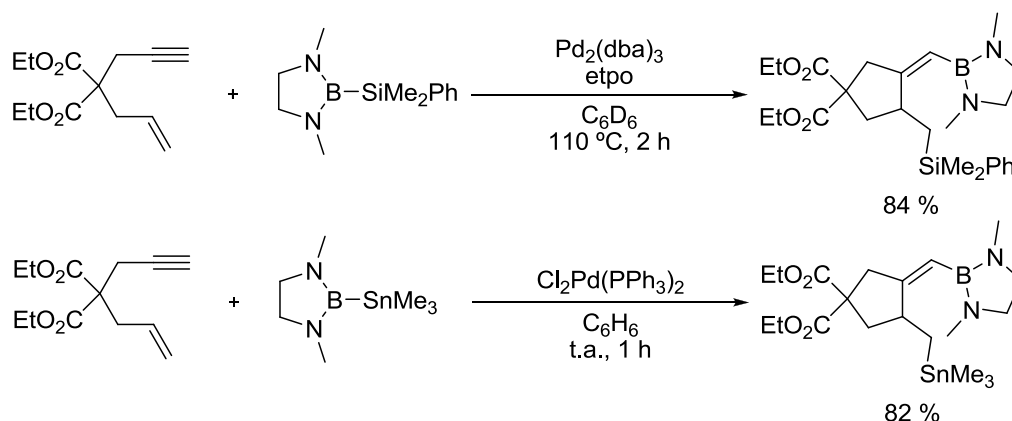
²⁷³ (a) Fernández, E.; Brown, J. M. *Modern Amination Methods*; Ricci, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000, pp 37-63. (b) Fernández, E.; Maeda, K.; Hooper, M. W.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1840-1846. (c) Hupe, E.; Marek, I.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2861-2863.

²⁷⁴ (a) Ramírez, J.; Fernández, E. *Synthesis* **2005**, *10*, 1698-1700. (b) Ramírez, J.; Fernández, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3841-3845.

²⁷⁵ (a) Pubill-Ulldemolins, C.; Bonet, A.; Bo, C.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2667-2682. (b) Bonet, A.; Gulyás, H.; Fernández, E. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 3908-3927.

²⁷⁶ Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Tanaka, M. *Chem. Commun.* **1997**, *13*, 1229-1230.

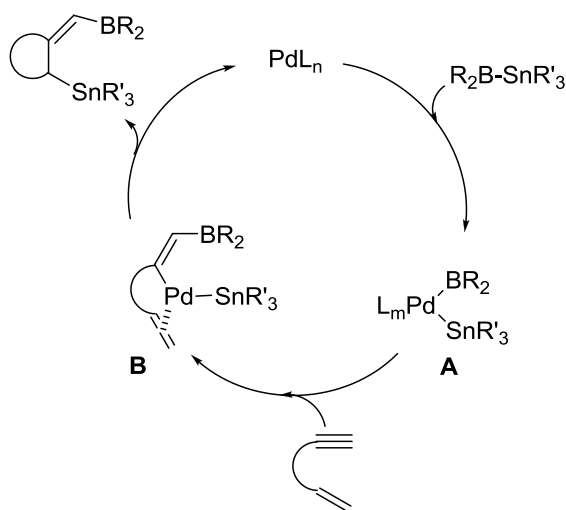
²⁷⁷ Onozawa, S.; Hatanaka, Y.; Choi, N.; Tanaka, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 5389-5391.



Esquema 71

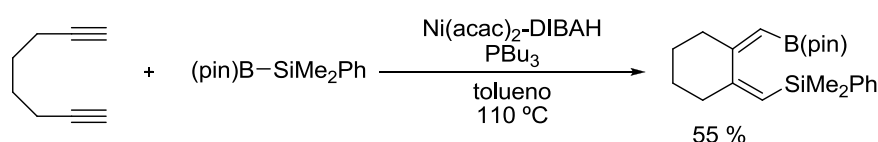
Ambos eninos se ciclaron y se funcionalizaron con altos rendimientos, y la adición del átomo de boro se dio sobre el carbono terminal del alquino de manera totalmente regioselectiva.

Con respecto a la carbociclación borilestannilativa, los autores proponen un ciclo catalítico (**Esquema 72**) para justificar la estructura obtenida, consistente en la adición oxidante del enlace B-Sn a una especie de Pd (0) generada *in situ* para formar un complejo de boril(estannil)Pd(II) **A**. La inserción 1,2 del alquino en el enlace más reactivo Pd-B origina el complejo de alquenilpaladio **B**, tras lo cual el alqueno se inserta generando un derivado de alquilestaño que evoluciona por eliminación reductora, dando lugar al producto observado y recuperando la especie catalíticamente activa de Pd(0).



Esquema 72

Poco después, el grupo de Ito desarrolló procesos de dimerización borilsililativa de alquinos catalizada por Ni(0).²⁷⁸ En esta publicación, aparece un ejemplo de ciclación borilsililativa sobre un 1,7-diino en el que se obtiene el compuesto ciclodimetalado con un rendimiento moderado (**Esquema 73**). Aunque no se propone el mecanismo para este sustrato en concreto, se sugiere como etapa inicial una adición oxidante del enlace Si-B en el complejo de Ni(0), tal y como propuso Tanaka anteriormente.

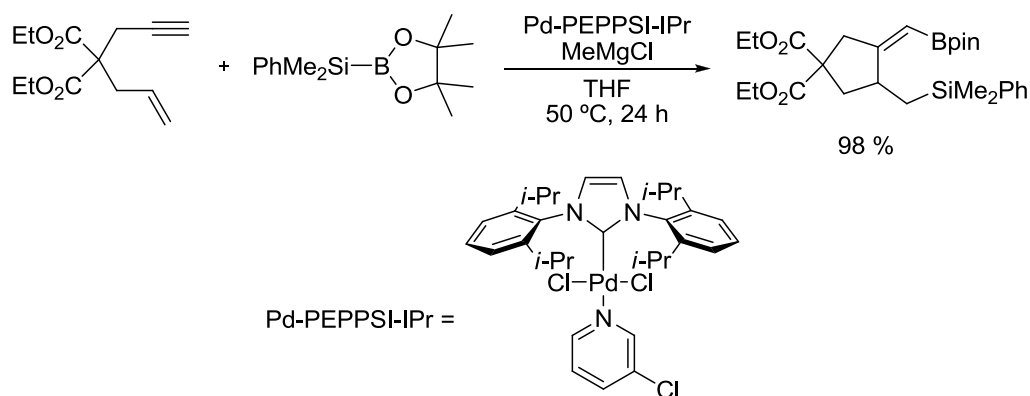


Esquema 73

Doce años después del trabajo de Tanaka, el grupo de Moberg²⁷⁹ publicó una metodología de carbociclación sililborilativa regioselectiva sobre 1,6-eninos catalizada por paladio en el que se emplean tanto (dimetilfenilsilil)pinacolborano como (clorodimetilsilil)pinacolborano como agentes dimetalantes. Con esta metodología se obtienen derivados cíclicos de 5 miembros altamente funcionalizados como únicos diastereoisómeros con altos rendimientos, aunque el alcance de la reacción es algo limitado, y además se debe emplear un exceso del enino para aumentar la estereoselectividad y el rendimiento. Además en este trabajo se llevó a cabo la funcionalización selectiva de algunos de los productos obtenidos, empleándolos como sustratos en reacciones de acoplamiento de Suzuki gracias al alquenilboronato formado y en reacciones de oxidación a alcoholes gracias a su función silílica.

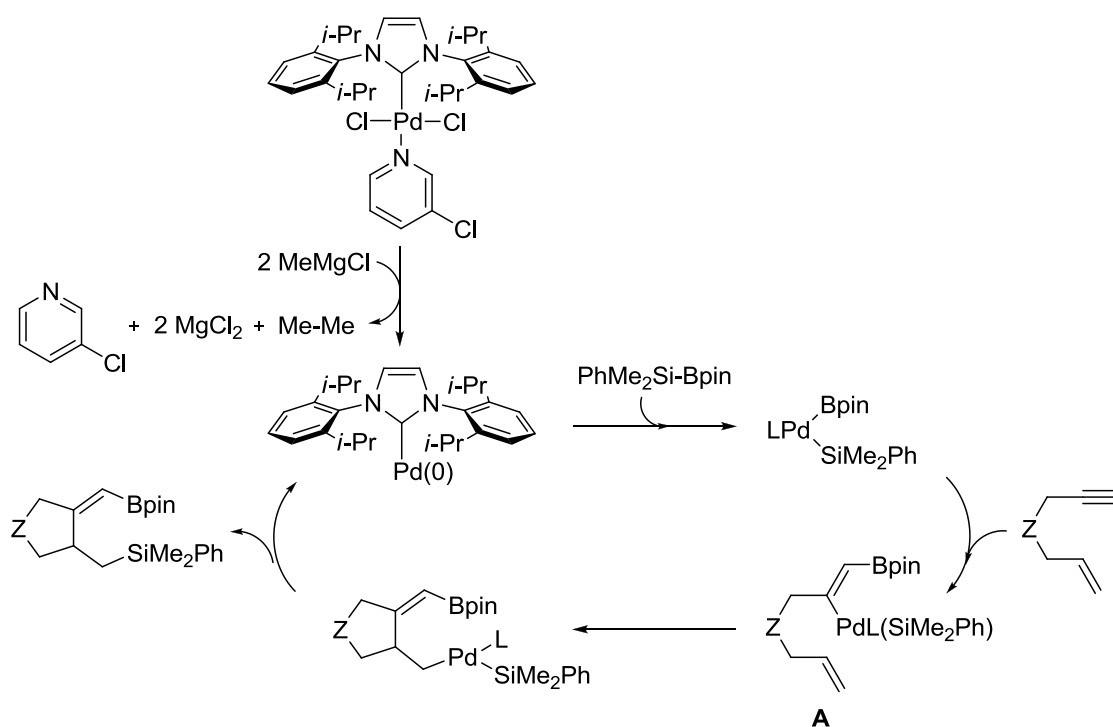
²⁷⁸ Suginome, M.; Matsuda, T.; Ito, Y. *Organometallics* **1998**, *17*, 5233-5235.

²⁷⁹ Gerdin, M.; Nadakudity, S. K.; Worch, W.; Moberg, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2559-2570.



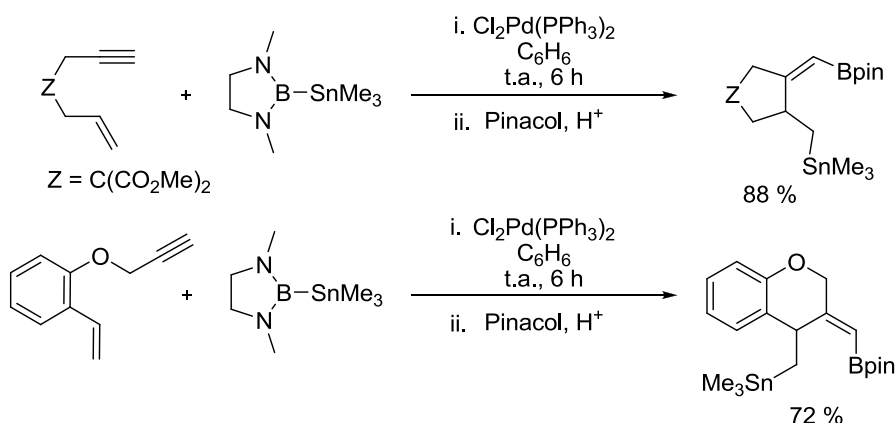
Esquema 74

El mecanismo propuesto por Moberg (**Esquema 75**), comienza con la activación del catalizador Pd-PEPPSI-IPr por el tratamiento con MeMgCl para formar el complejo activo de Pd(0), con disociación del ligando lábil 3-cloropiridina. Posteriormente propone una adición oxidante del sililborano, favorecida por el ligando carbeno y una inserción 1,2 regioselectiva del alquino a través de un complejo tricoordinado, formando el alquenilpaladio **A**. Seguidamente transcurre la carbociclación y una eliminación reductora favorecida por el ligando voluminoso, dando lugar a los productos observados.



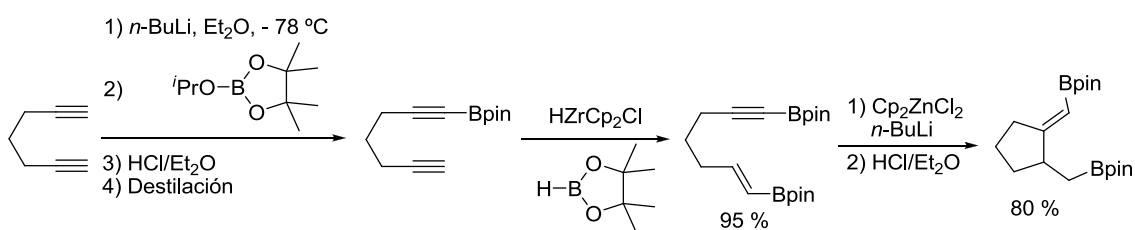
Esquema 75

Recientemente, el grupo de Rajanbabu ha desarrollado un proceso de carbociclación borilestannilativa regio- y estereoselectiva sobre 1,*n*-diinos, aunque también se pueden encontrar un ejemplo sobre un 1,6-enino y un 1,7-enino con los que utiliza las condiciones de Tanaka (**Esquema 76**).²⁶⁹



Esquema 76

Hasta el momento, no se han conseguido ciclaciones diborilativas con compuestos de diboro, pero se han conseguido sintetizar productos de este tipo mediante otro procedimiento. El grupo de Srebnik publicó la síntesis de derivados diborilados cíclicos y a partir de dienos comenzando con la litiación con *n*-BuLi y tratamiento con pinacol isopropil borato, seguido de una hidroboración del alquino restante con pinacolborano y catalizada por Zr y por último, una ciclación reductora con el reactivo de Negishi (**Esquema 77**).²⁸⁰



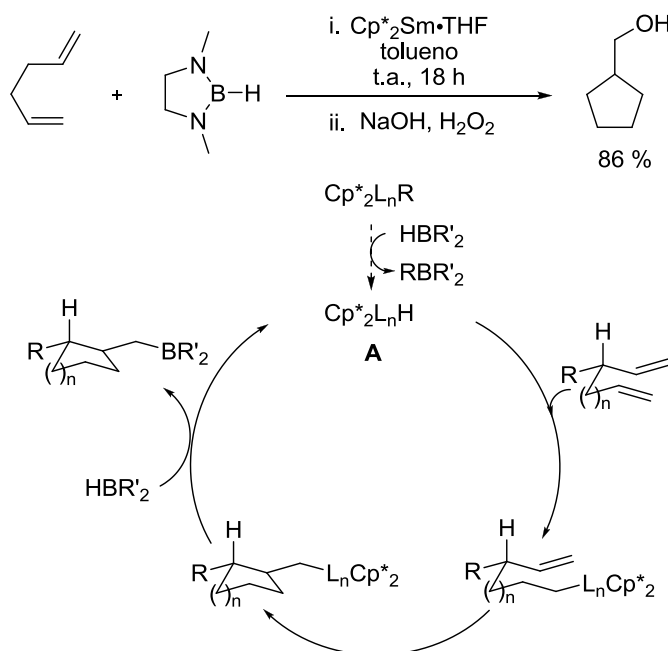
Esquema 77

Asimismo, se han descrito reacciones de ciclación/borilación utilizando monohidruros de boro como agentes metalantes y catalizadas por metales de

²⁶⁹ Singidi, R. R.; Kutney, A. M.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13078-13087.

²⁸⁰ Desurmont, G.; Dalton, S.; Giolando, D. M.; Srebnik, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8907-8909.

transición. Molander y colaboradores estudiaron procesos de ciclación borilativa sobre 1,*n*-dienos catalizados por Sm en presencia de un agente borilativo, para la obtención de alcoholes cíclicos con rendimientos moderados, tras una oxidación en medio básico (**Esquema 78**).²⁸¹



Esquema 78

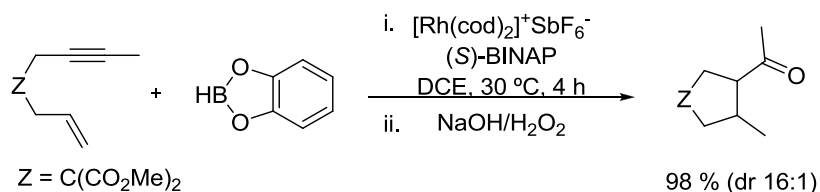
El mecanismo propuesto para esta reacción (**Esquema 78**) comienza con la reacción entre el precatalizador y el borohidruro mediante una metátesis σ , para generar la especie catalíticamente activa $\text{Cp}^*\text{L}_n\text{H}$ **A**, tras lo cual se da una inserción 1,2 del doble enlace menos impedido sobre el catalizador **A**, quedando el lantánido en el carbono terminal. Entonces tiene lugar una segunda inserción 1,2 de la olefina restante en el enlace $\text{L}_n\text{-C}$ a través de una conformación de silla. Finalmente, otra metátesis σ origina el producto observado y regenera el catalizador, completándose así el ciclo catalítico.

Otro ejemplo de reacción de ciclación hidroborilativa es el publicado por el grupo de Widenhoefer.²⁸² Este protocolo asimétrico se lleva a cabo sobre 1,6-eninos con catecolborano y catalizado por Rh, seguido de arilación catalizada por Pd u

²⁸¹ Molander, G. A.; Pfeiffer, D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 361-363.

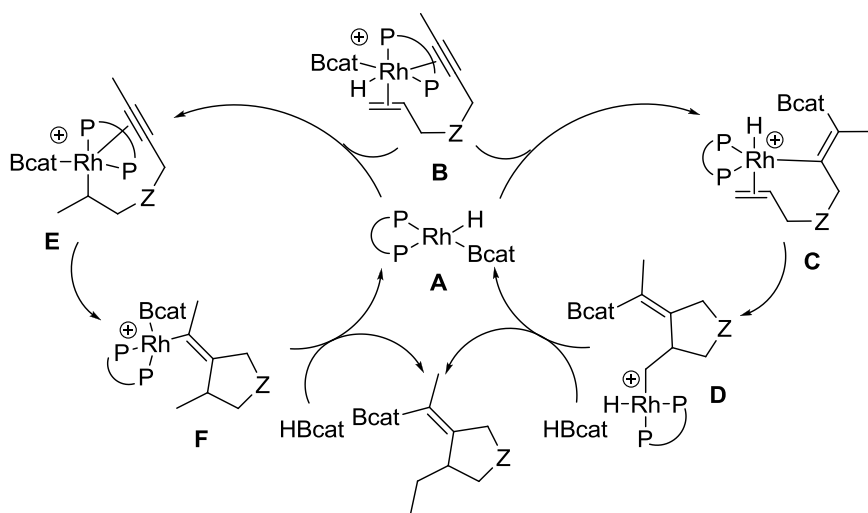
²⁸² Kinder, R. E.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1967-1969.

oxidación de los boronatos obtenidos, para originar hetero- y carbociclos quirales con buenos rendimientos (**Esquema 79**).



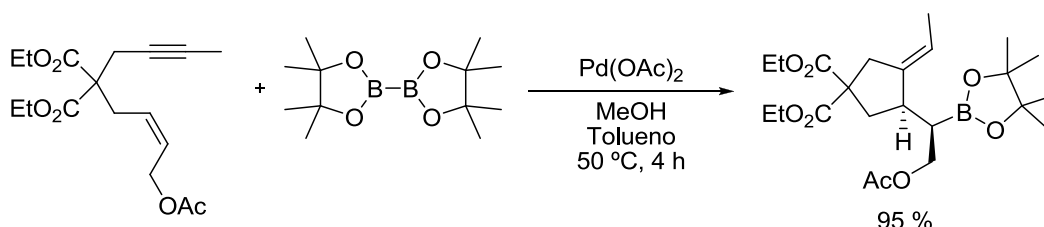
Esquema 79

Los autores proponen dos posibles mecanismos que justifican la ciclación y la adición de boro al alquino. Ambos comienzan por una adición oxidante del catecolborano a una especie de [Rh(I)bis(fosfina)] dando lugar a la especie de Rh(III) **A**, que al reaccionar con el enino daría el complejo η^4 -Rh **B**. Por un lado, se propone una borilmetalación en el alquino dando lugar al complejo de alquenil-Rh **C**, que tras una carbometalación origina el hidruro de alquil-Rh **D**. Éste, tras una eliminación reductora junto con una adición oxidante del catecolborano, da lugar al producto observado y se regenera el catalizador. Por otro lado, se propone una hidrometalación del alqueno, originando el complejo de alquil-Rh **E** seguida de una carbometalación, lo que da lugar a la especie de alquenil-Rh **F**. En este caso, tras una eliminación reductora junto con una adición oxidante del catecolborano también se obtendría el producto observado y se regeneraría el catalizador.



Esquema 80

En el año 2007, el grupo de Cárdenas²⁸³ describió una novedosa reacción de ciclación borilativa sobre 1,6-eninos catalizada por paladio en presencia de bis(pinacolato) diboro y MeOH, que da lugar de manera estereoselectiva a alquilboronatos homoalílicos con rendimientos de moderados a excelentes. La reacción transcurre en condiciones suaves, sobre una amplia gama de sustratos y es compatible con gran variedad de grupos funcionales.



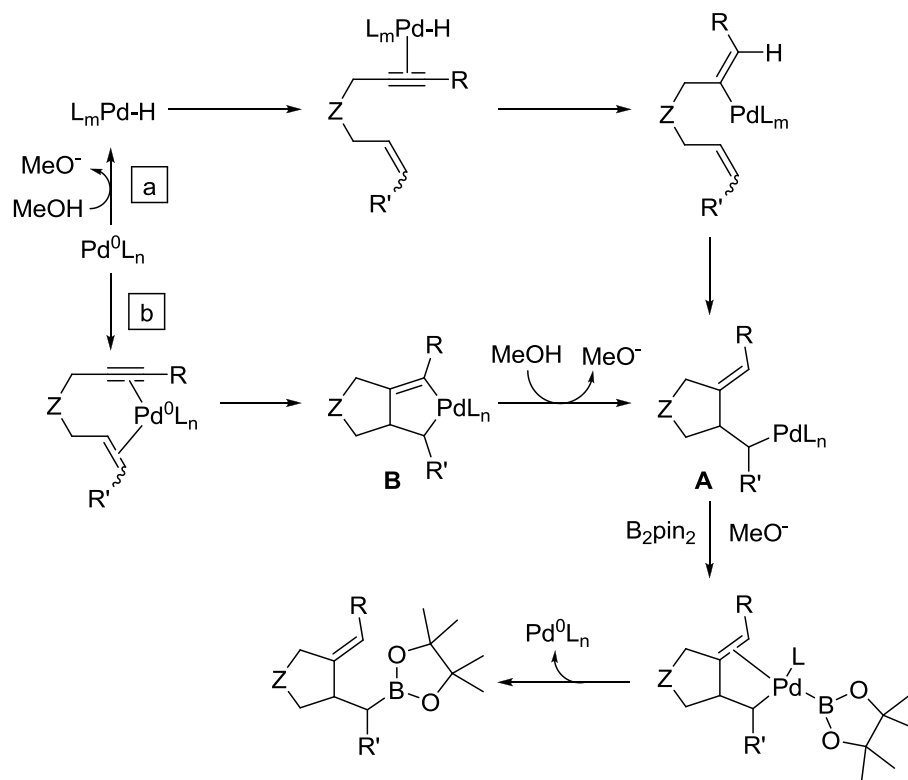
Esquema 81

El mecanismo propuesto para esta ciclación borilativa (**Esquema 82**) comienza con la reducción del precatalizador hasta obtener la especie catalíticamente activa de Pd(0) y la formación de un hidruro de paladio²⁸⁴ mediante la protonación con el alcohol. Este complejo promueve la inserción 1,2 del alquino en el enlace Pd-H. Alternativamente se podría proponer que la formación de **A** mediante la coordinación del enino al Pd(0), seguida de una ciclometalación oxidante (**B**) y una posterior protonación del enlace Pd-C(sp²). Esta alternativa no es la favorita ya que existen cálculos computacionales que predicen altas energías de activación para estos procesos.²⁸⁵ A partir del intermedio **A**, se podría dar una transmetalación con el bis(pinacolato) diboro promovida por alcóxido generado, finalizando el ciclo con una eliminación reductora con la que se obtiene el producto de reacción y se regenera el Pd(0).

²⁸³ Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

²⁸⁴ Oh, C. H.; Jung, H. H.; Kim, K. S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 805-808.

²⁸⁵ Martín-Matute, B.; Buñuel, E.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 410-419.



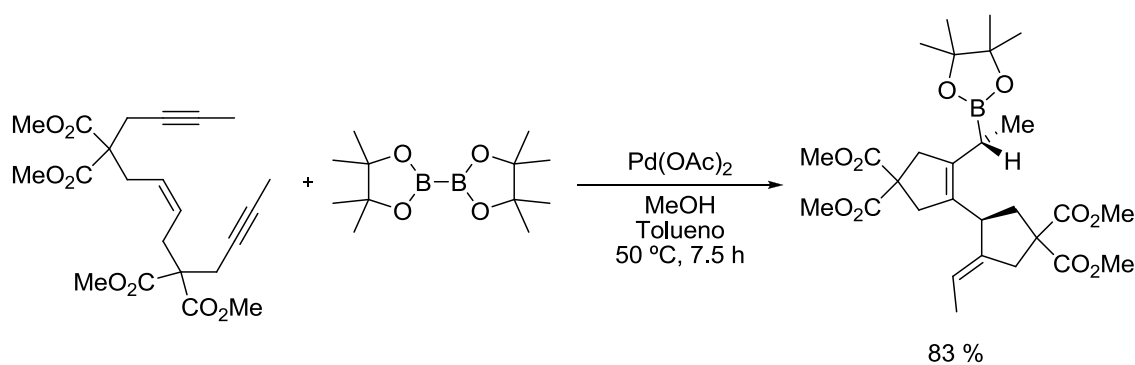
Esquema 82

El grupo de Cárdenas también ha extendido esta reacción de ciclación borilativa a 6-en-1,11-diinos²⁸⁶ y a 1-en-6,11-diinos,²⁸⁷ proporcionando alil- y homoalilboronatos bicíclicos respectivamente muy útiles en un solo paso sintético y en condiciones suaves.

En el caso de los 6-en-1,11-diinos,²⁸⁶ se forman 2 nuevos enlaces C-C y uno C-B de forma estereoespecífica en una única operación sintética. La estereoquímica proviene de la configuración del doble enlace del endiino de partida. Esta reacción es general y se ha aplicado a endiinos diferentemente sustituidos, dando lugar a alilboronatos con buenos rendimientos.

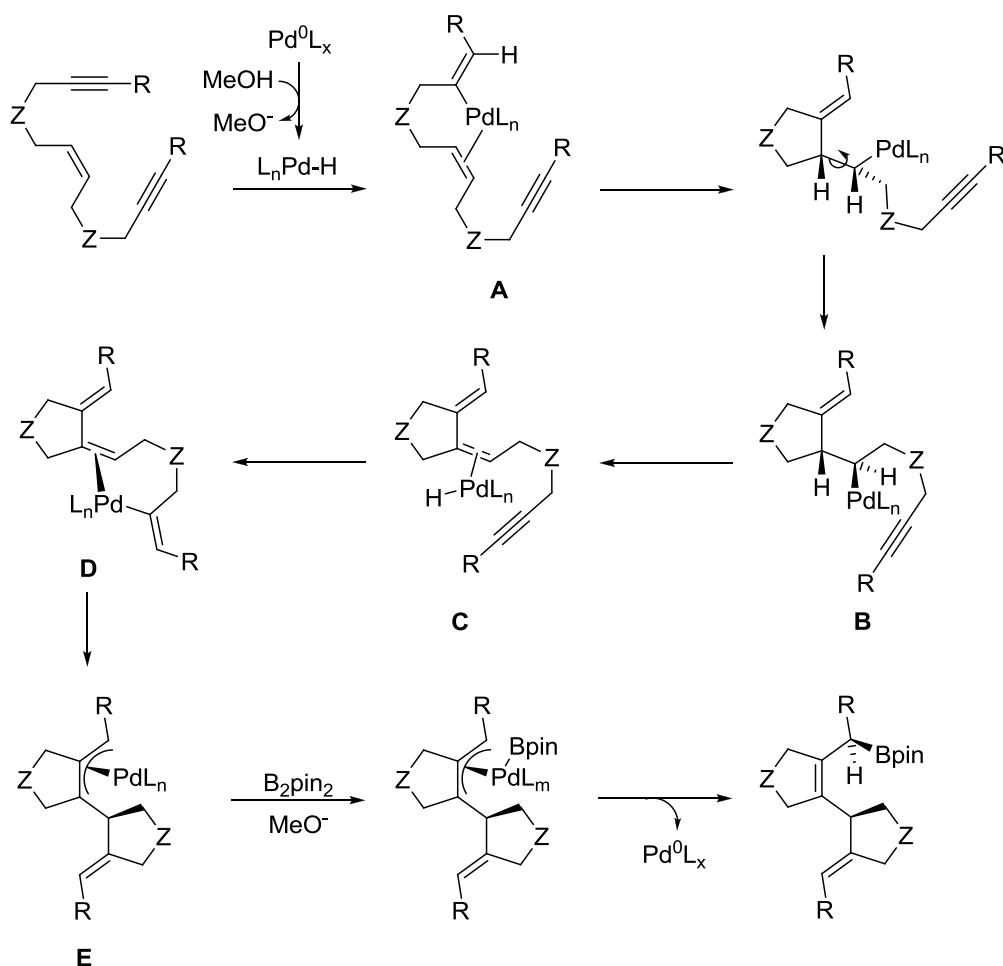
²⁸⁶ Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Muñoz-Rodríguez, R.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3619-3621.

²⁸⁷ Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; López-Durán, R.; Cárdenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2734-2741.



Esquema 83

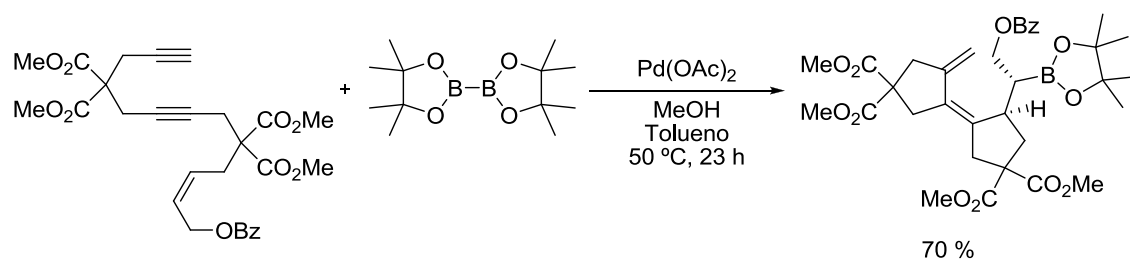
Para obtener alguna evidencia del mecanismo de reacción, se llevó a cabo la reacción de uno de los sustratos en ausencia de bis(pinacolato) diboro y se obtuvo un 1,3-dieno que sugiere que durante el mecanismo de reacción se produce una β -eliminación de hidrógeno regioselectiva. El mecanismo propuesto (**Esquema 84**) comienza de la misma manera que en el caso de los 1,6-eninos, es decir, con la formación del hidruro de paladio, inserción del triple enlace en el enlace Pd-H y posterior ciclación. A continuación, se propone una β -eliminación de hidrógeno regioselectiva en el intermedio **B** y una inserción estereoselectiva del otro alquino en el enlace Pd-H, dando lugar al alquenilpaladio **D**. Seguidamente, tendría lugar una carbometalación y una transmetalación en el intermedio de alil-Pd **E** con el reactivo de boro. La eliminación reductora del enlace B-C originaría los alilboronatos bicíclicos observados. La estereoespecificidad de la reacción es consecuencia de la estereoselectividad tanto de la β -eliminación de H como de las reacciones de inserción 1,2, y pone de manifiesto además que los intermedios de alil-Pd no sufren reacciones rápidas de isomerización. La información estereoquímica contenida en el doble enlace del sustrato se transmite a lo largo de todo el ciclo catalítico para fijar estereoespecíficamente la configuración relativa de los dos C esterogénicos que se forman en la reacción, y que quedan en posiciones relativas 1,4.



Esquema 84

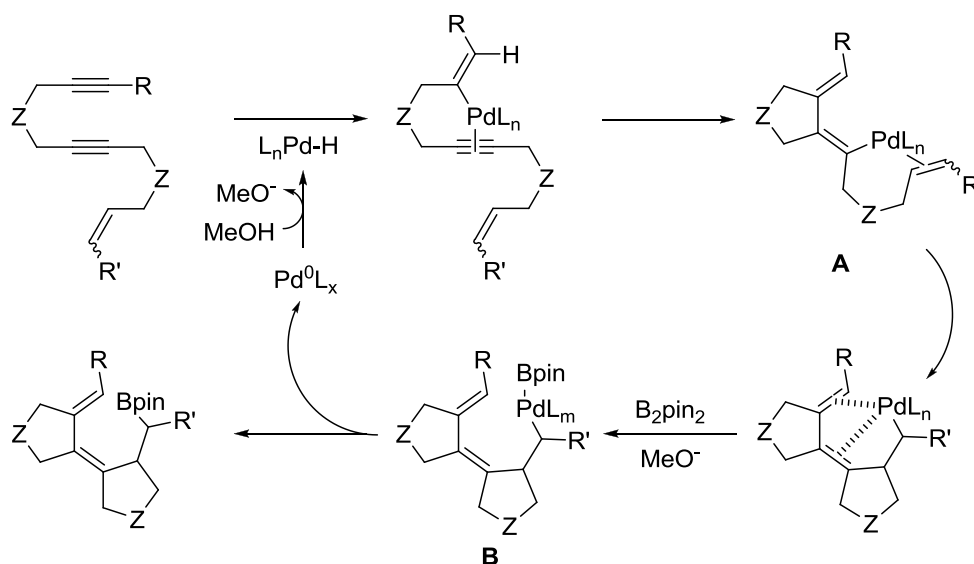
Con respecto a los 1-en-6,11-diinos,²⁸⁷ se da la formación estereoespecífica de dos nuevos centros estereogénicos en una operación tándem sencilla. En este caso, la reacción también es general ya que se lleva a cabo con endiinos diferentemente sustituidos en el alqueno, con distintos grupos conectores entre las unidades insaturadas y en presencia de gran variedad de grupos funcionales. Los homoalilboronatos bicíclicos se obtienen con rendimientos de moderados a buenos, y su utilidad sintética queda más que demostrada, ya que son diferentemente funcionalizados mediante reacciones de oxidación, transformación a sus correspondientes sales de trifluoroborato y reacciones de acoplamiento de Suzuki con altos rendimientos.

²⁸⁷ Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; López-Durán, R.; Cárdenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2734-2741.



Esquema 85

De acuerdo con los productos obtenidos, el mecanismo que se propone (**Esquema 86**) se inicia con la formación de un complejo de hidruro de paladio y una inserción regioselectiva del alquino terminal en el enlace Pd-H. Posteriormente se daría una inserción 1,2 del alquino interno en el intermedio de alquénilpaladio formado, dando lugar a la primera ciclación. A continuación, se daría una carbometalación por inserción del alqueno en el intermedio de alquénilpaladio **A**. Finalmente, se obtendrían los alquilboronatos mediante una transmetalación (**B**) promovida por el metóxido con el bis(pinacolato) diboro y una eliminación reductora.



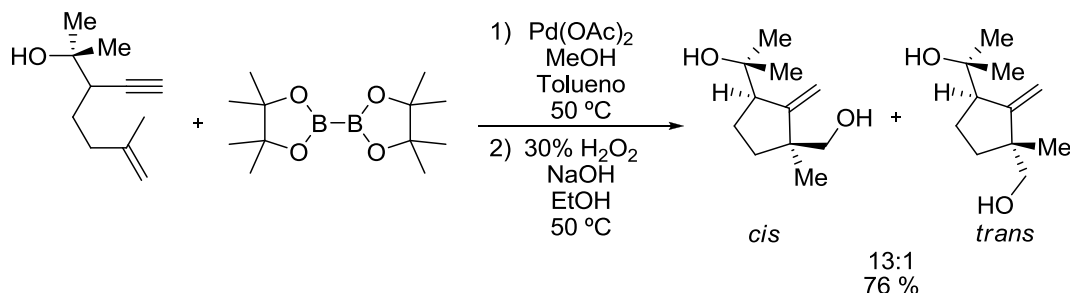
Esquema 86

El grupo de Siegel²⁸⁸ utilizó las condiciones de ciclación borilativa desarrolladas por Cárdenas,²⁸³ para poner a punto un método de síntesis altamente diastereoselectiva de ciclopentanos dihidroxílicos con rendimientos de moderados a buenos. Para ello se utilizaron 1,6-eninos con alcoholes homopropargílicos con el fin

²⁸³ Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

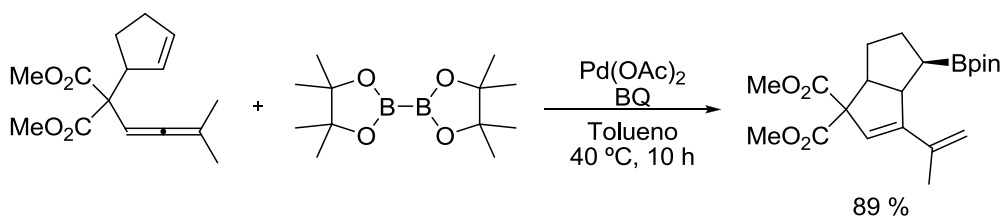
²⁸⁸ Camelio, A. M.; Barton, T.; Guo, F.; Shaw, T.; Siegel, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1517-1519.

de inducir altos niveles de *cis*-selectividad en la adición del éster borónico. También se utilizaron alcoholes propargílicos como grupos inductores de la selectividad, pero se obtuvieron los productos con rendimientos muy variables y una selectividad moderada.



Esquema 87

Poco después, inspirado en los resultados de Cárdenas^{283,289} y continuando con el estudio de las reacciones de carbociclación oxidante de en- y dien-alenos desarrolladas en su propio grupo, Bäckvall²⁹⁰ publicó la primera carbociclación borilativa oxidante estereoselectiva de enalenos catalizada por Pd(II). Este protocolo utiliza como agente oxidante la benzoquinona (BQ) y a partir de él, se originan alquilboronatos homoalílicos con buenos rendimientos utilizando cantidades mínimas de reactivos.



Esquema 88

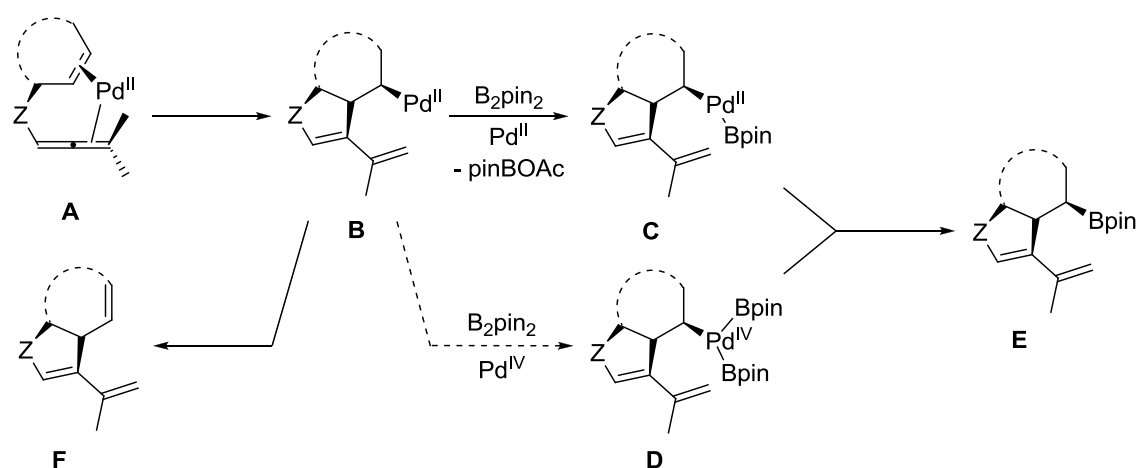
Bäckvall propone dos posibles mecanismos (**Esquema 89**) que comienzan con la transformación del intermedio **A** en **B** a través de un ataque del aleno al paladio y una inserción *cis* del alqueno en el enlace alquénilpaladio que se ha formado. A continuación, se podría dar una transmetalación en **B** con el bis(pinacolato) diboro, con formación de AcOBpin. La eliminación reductora a partir del intermedio **C**,

²⁸³ Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

²⁸⁹ Pardo-Rodríguez, V.; Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4548-4551.

²⁹⁰ Persson, A. K. Å.; Jiang, T.; Johnson, M. T.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6155-6159.

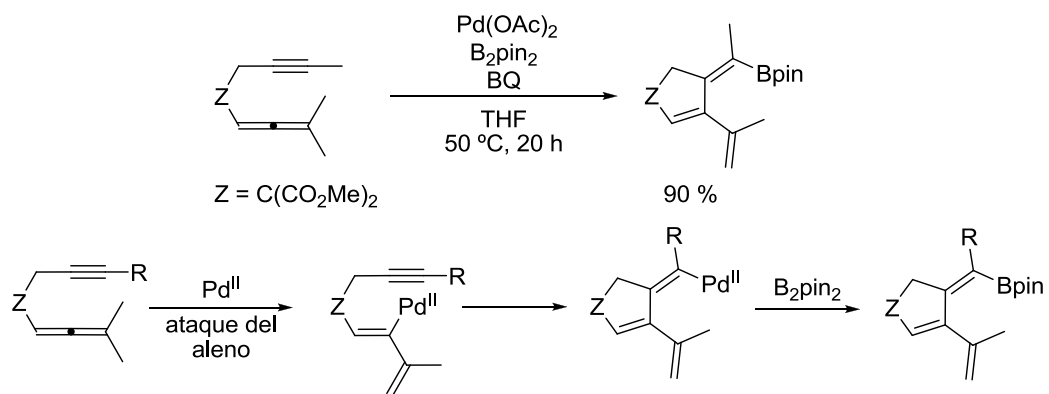
originaría el producto deseado **E** y Pd(0) que se oxidaría de nuevo con la benzoquinona. La formación de los productos **F** que se obtuvieron durante el estudio, se explicaría con una β -eliminación *syn* de hidrógeno del intermedio **B**. Otro posible mecanismo implicaría la adición oxidante de B₂pin₂ al σ -paladio(II) del intermedio **B**, dando lugar al intermedio **D** de Pd(IV), que continuaría con una eliminación reductora rápida para dar **E**. A pesar de que el mecanismo más favorable parece ser el que implica a las especies Pd^{II}/Pd⁰, no se puede descartar el propuesto con Pd^{IV}/Pd^{II}.



Esquema 89

Esta metodología también la ha extendido Bäckvall a aleninos muy recientemente,²²⁵ obteniéndose alquenilboronatos cíclicos de 5 miembros con muy buenos rendimientos y de manera regioselectiva (**Esquema 90**). En esta versión oxidante, la borilación sólo se da en el alquino. El mecanismo propuesto para esta reacción transcurre a través de un ataque nucleofílico inicial del aleno sobre Pd(II), una posterior inserción *cis* del alquino en el alquenil-Pd formado **A**, una transmetalación en **B** con el B₂pin₂ y una eliminación reductora (**Esquema 90**).

²²⁵ Deng, Y.; Bartholomeyzik, T.; Persson, A. K. Å.; Sun, J.; Bäckvall, J-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2703-2707.



Esquema 90

OBJETIVOS

Objetivos

Como ya se mencionó en la introducción, el desarrollo de metodologías innovadoras para la síntesis de compuestos de boro es muy útil por dos razones principales, primero por su importancia como intermedios en la preparación de compuestos más elaborados con una funcionalización adicional y segundo por su potencial participación en la denominada *química verde*, ya que suelen estar relacionados con procesos químicos respetuosos con el medio ambiente.

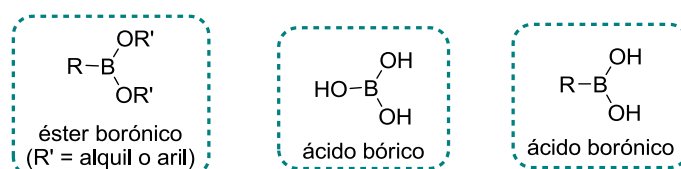
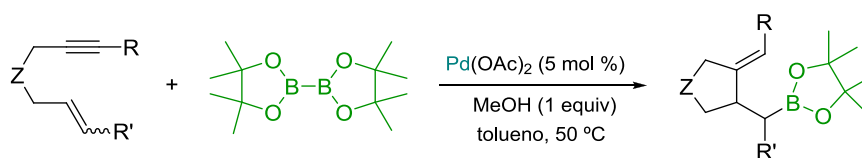


Figura 8

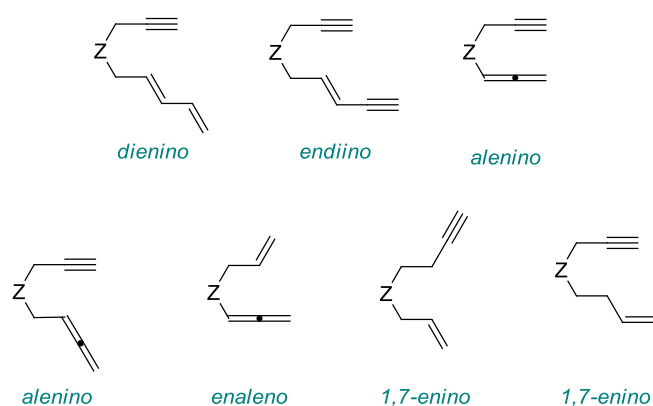
Por otro lado, las reacciones de ciclación a partir de compuestos acíclicos poliinsaturados catalizadas por metales de transición permiten la construcción de estructuras orgánicas más complejas con nuevas funcionalizaciones en procesos *tándem* empleando reactivos que se incorporen en la reacción. Cabe destacar que estos procesos generalmente transcurren con altos niveles de selectividad y de economía atómica.

De acuerdo con los dos aspectos mencionados anteriormente, el objetivo principal de esta investigación se ha centrado en el desarrollo de una metodología novedosa con la que se puedan formar nuevos enlaces C-C y C-B en una única operación sintética. Con el fin de lograr este objetivo, se utilizaron las condiciones desarrolladas en nuestro grupo de investigación recientemente, utilizando como catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y como agente borilante el bis(pinacolato)diboro (**Esquema 91**).²⁸³

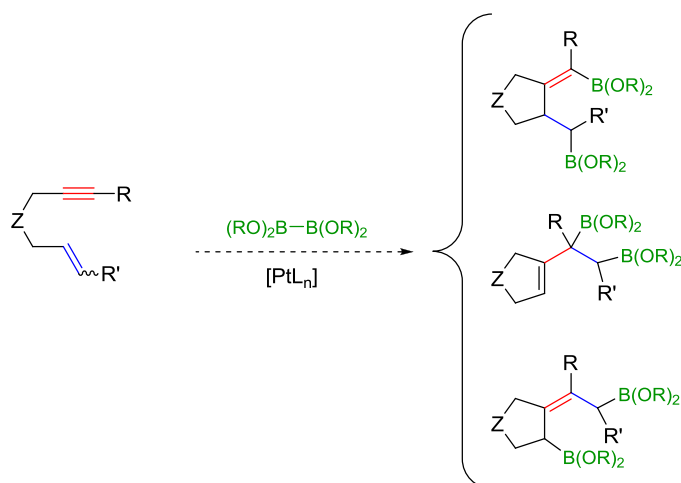
²⁸³ Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

**Esquema 91**

Para establecer el alcance y la utilidad sintética de esta nueva metodología, el objetivo es extender su aplicabilidad a otros sustratos poliinsaturados, tales como 1,6-eninos conjugados a doble y a triple enlace, diinos, dienos, aleninos, enalenos y 1,7-eninos (**Figura 9**). Este estudio permitiría la evaluación del comportamiento de varios tipos de insaturaciones en las condiciones catalíticas optimizadas.

**Figura 9**

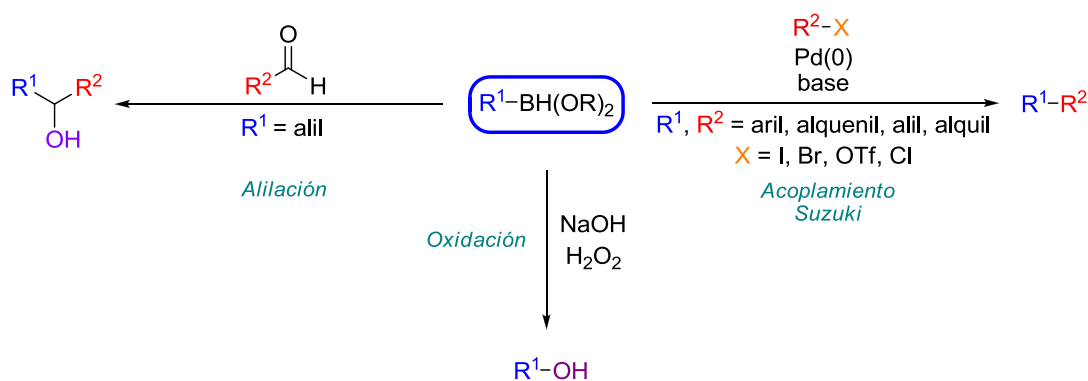
Otro objetivo a alcanzar es el desarrollo de una nueva metodología tándem de reacciones de ciclación/diboración de especies diinsaturadas utilizando para ello catalizadores de Pt en presencia de bis(alcoxo)compuestos de diboro (**Esquema 92**). Inicialmente se ensayarán las reacciones con eninos similares a los utilizados en la reacción de ciclación borilativa catalizada por Pd. Estos procesos tendrían una total economía atómica.



Esquema 92

De este modo, se podría controlar la formación de compuestos mono- o diborilados a partir de los mismos sustratos, mediante la elección adecuada del catalizador.

Por último, aprovechando el potencial sintético tan versátil que ofrecen los compuestos de boro, otro objetivo de esta investigación será realizar algunos estudios sobre la funcionalización de los compuestos obtenidos. Dependiendo de la hibridación del carbono unido al átomo de boro $C(sp^3)-B$ o $C(sp^2)-B$ se pueden llevar a cabo distintas funcionalizaciones conocidas de alquil- y alquenilboronatos, respectivamente. Así, algunos de los ejemplos seleccionados para estas transformaciones serán oxidaciones, alilaciones con aldehídos y acoplamientos de Suzuki (**Esquema 93**).



Esquema 93

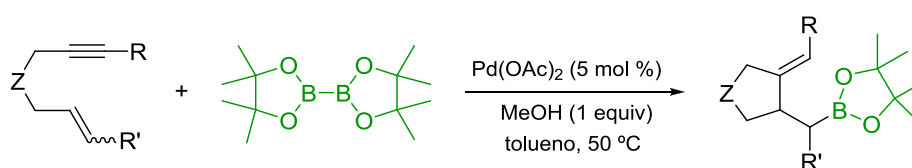
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados y Discusión

1. Ciclación borilativa de especies poliinsaturadas catalizada por paladio

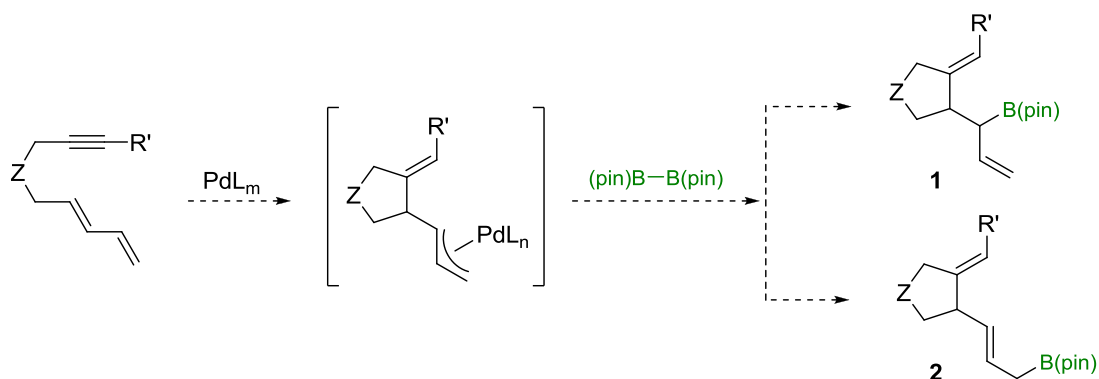
1.1. Ciclación borilativa de 1,6-eninos con alqueno conjugado

Como ya se ha mencionado anteriormente, uno de los objetivos de esta tesis doctoral es estudiar la extensión de la novedosa reacción de ciclación borilativa desarrollada en nuestro grupo de investigación sobre distintos sustratos poliinsaturados (**Esquema 94**).²⁸³



Esquema 94

Para ello, se comenzó por analizar el comportamiento de 1,6-eninos que incorporan un grupo alqueno conjugado al doble enlace, con la idea de sintetizar alilboronatos derivados (**Esquema 95**).

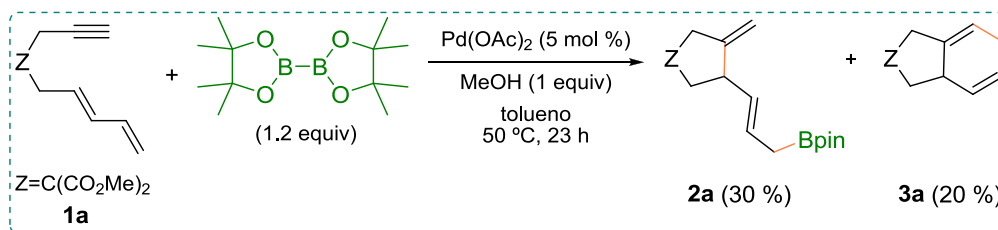


Esquema 95

Cuando se aplicaron las condiciones de ciclación borilativa sobre el dienino **1a**, se obtuvo uno de los alilboronatos esperados **2a** con bajo rendimiento (30 %) ²⁹¹ (**Esquema 96**).

²⁸³ Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

²⁹¹ Se observó en el espectro de RMN la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

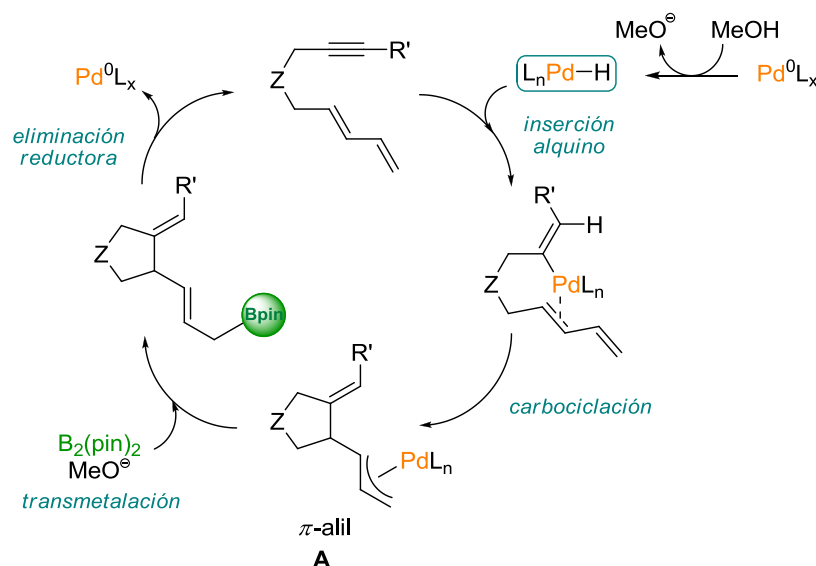


Esquema 96

Además del alquilboronato **2a**, se obtuvo también el producto de una cicloadición formal [4+2] intramolecular **3a**, pero no se observó la presencia del otro regioisómero del alilboronato propuesto (**Esquema 95**). Tras 23 horas de reacción, la reacción no llegó a completarse y se recuperó una pequeña cantidad del producto de partida.

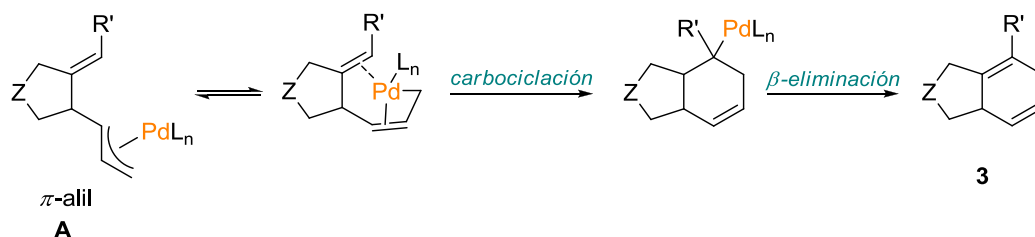
Para tratar de conseguir una conversión total del sustrato, se aumentó el tiempo de reacción y se probó a realimentar la reacción con Pd(OAc)_2 y B_2pin_2 transcurrido un cierto tiempo, pero en ninguno de los dos casos se logró completar la reacción ni aumentar el rendimiento del producto deseado. Tras aumentar el tiempo de reacción, se comprobó que el alilboronato **2a** sufre una descomposición paulatina. Se observó que la adición extra de catalizador y del agente borilante, favorecía otros procesos secundarios.

De acuerdo con el producto obtenido y teniendo en cuenta el mecanismo propuesto para los 1,6-eninos, la reacción podría comenzar con la formación de un hidruro de paladio, mediante la protonación de una especie de Pd(0) por el alcohol del medio (este proceso se encuentra más detallado en la pág. 131 de la **sección 1.2.** de este apartado *Resultados y Discusión*). A continuación, tendría lugar una inserción 1,2 del alquino en el enlace H-Pd seguida de una carbocilación para formar el intermedio de π -alil Pd **A**. Tras lo cual se daría una transmetalación con el B_2pin_2 presente en el medio y una posterior eliminación reductora, que originaría el alilboronato y regeneraría la especie catalíticamente activa de Pd(0) (**Esquema 97**).



Esquema 97

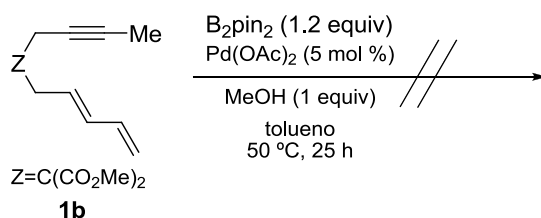
El producto de cicloisomerización **3a** se podría formar a partir de una inserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-C en la especie de π -alilo de Pd, con la regioquímica opuesta a la observada habitualmente para la reacción de Oppolzer de homólogos superiores, y una posterior β -eliminación de hidrógeno (**Esquema 98**).



Esquema 98

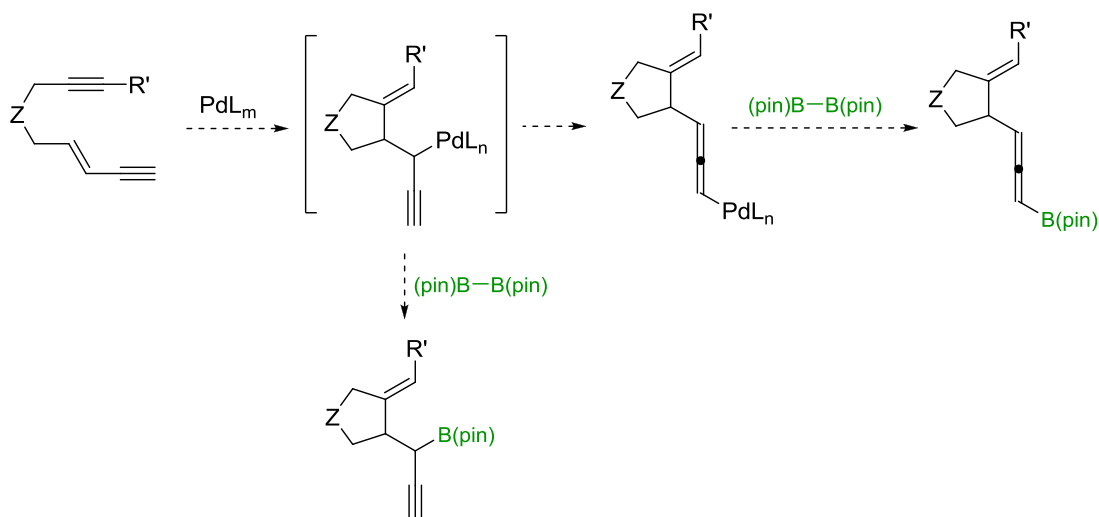
Durante el estudio de los 1,6-eninos,²⁸³ demostraron ser más reactivos los eninos con alquinos internos que aquellos que no tenían sustituyentes en el triple enlace. Por eso, se preparó el dienino **1b**, con un metilo en el alquino.

²⁸³ Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

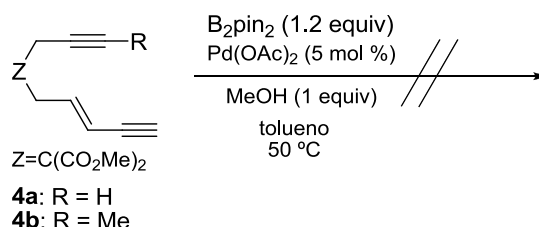
**Esquema 99**

Pero tras 25 horas de reacción, se recuperó un 60 % del producto de partida y una mezcla de productos que no pudieron ser identificados (**Esquema 99**). A pesar de aumentar el tiempo de reacción y de realimentar la reacción con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y B_2pin_2 tras un cierto tiempo, no se logró aumentar la conversión del sustrato **1b**.

En vista de estos resultados, se continuó por analizar el comportamiento de 1,6-eninos que incorporan un grupo alquino conjugado al doble enlace, para intentar sintetizar alenil-derivados borilados (**Esquema 100**).

**Esquema 100**

En este caso, se prepararon los endiinos **4a** y **4b**, y se llevaron a cabo ensayos en las condiciones de ciclación borilativa, pero con ninguno de los sustratos sintetizados se observó la presencia de los propargil- ni alenilboronatos esperados. El endiino **4a** resultó ser muy reactivo en dichas condiciones, y se obtuvo una mezcla compleja de reacción. El endiino **4b** sin embargo, no presentó ninguna reactividad en las mismas condiciones, y se recuperó totalmente el producto de partida.



Esquema 101

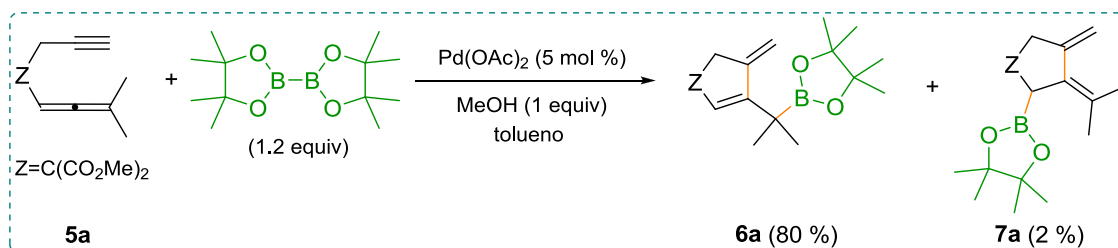
Cabe mencionar que tanto para los dieninos (**1a-b**) como para los endiinos (**4a-b**), el empleo de otros catalizadores de paladio, como por ejemplo, Pd(MeCN)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄ o Pd(dba)₃.dba, el empleo de otros aditivos, como el AgBF₄, o la adición de distintos ligandos, como P(OMe)₃, P(OPh)₃ o P(OEt)₃, no condujeron a una mejora de los resultados. Tampoco mejoró los resultados el empleo de otros disolventes, tales como el dioxano, ni variaciones en la temperatura de reacción.

1.2. Ciclación borilativa de aleninos y enalenos

Como resultado del comportamiento observado en los 1,6-eninos conjugados de la sección anterior, se consideró utilizar otro tipo de compuestos combinando alquinos y alquenos con otros fragmentos insaturados, tales como alenos ya que muestran una reactividad diferente. Así, se prepararon distintos aleninos y enalenos (**Figura 7**, pág. 79) con el fin de estudiar su reactividad en las condiciones de ciclación borilativa.

Por lo tanto, se escogió el 1,5-alenino **5a** y se sometió a las condiciones de reacción con bis(pinacolato)diboro en presencia de Pd(OAc)₂ y MeOH en tolueno, bajo atmósfera de argón, dando lugar a una mezcla de dos alilboronatos cíclicos de 5 miembros **6a** y **7a** con un buen rendimiento. Con esta reacción, se da la formación de dos nuevos enlaces, un enlace C-C y un enlace C-B, mediante una única y sencilla operación sintética (**Esquema 102**).²⁸⁹

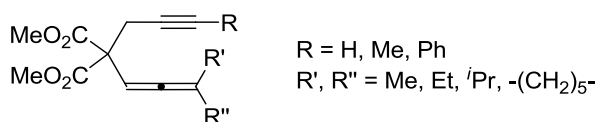
²⁸⁹ Pardo-Rodríguez, V.; Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4548-4551.



Esquema 102

La formación de los regioisómeros **6a** y **7a**, implica una 1,7- y una 1,5-hidroboración formal del alenino, respectivamente, acompañada de una carbociclación, proporcionando los dos nuevos enlaces.

Con el fin de estudiar el alcance de la reacción sobre este tipo de sustratos, se prepararon distintos 1,5-aleninos con modificaciones en la naturaleza del triple enlace (alquinos terminales e internos) y en los sustituyentes del aleno (**Esquema 103**).



Esquema 103

Con estos sustratos sintetizados se procedió a la realización del estudio, comenzando por el estudio de la influencia de los sustituyentes del aleno en la reacción. Los resultados se recogen en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Sustrato	T (°C)	t (h)	Productos	Rend (%) / Proporción ^a
<p>5</p>			<p>6</p>	<p>7</p>
5a $R^1=R^2=Me$	50	4	6a:7a	82 ^b (97:3)
5b $R^1=Me, R^2=Et$	50	4	6b:7b	67 (89:11)
5c $R^1=Me, R^2=iPr$	-20	14	6c:7c	60 (67:33)
5d $R^1=R^2=-(CH_2)_5-$	50	4	6d:7d	80 (91:9)

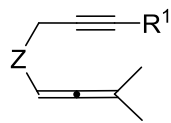
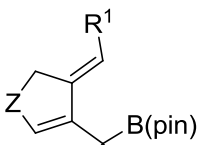
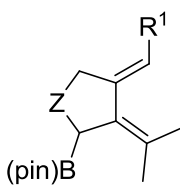
^a Los regioisómeros **6** y **7** se aislaron por completo en la mayoría de los casos (ver *Parte Experimental*).

^b Se empleó un 10% de $Pd(OAc)_2$.

Cuando se llevaron a cabo los experimentos sobre los 1,5-aleninos con alquinos terminales (**5a-d**), se obtuvieron los correspondientes alilboronatos (**6a-d** y **7a-d**) con rendimientos de moderados a buenos (**Tabla 1**). Los mejores resultados se obtuvieron para los aleninos **5a** y **5d**, con un rendimiento aproximado del 80%. En el caso del alenino **5c**, la regioselectividad no es tan alta. Probablemente, ésto se pueda deber al impedimento estérico que ejerce el sustituyente ⁱPr durante la transmetalación en el intermedio exocíclico de alilpaladio (**Esquema 106**).

Por otro lado, los experimentos sobre los aleninos con alquinos internos (**5e** y **5f**), condujeron a rendimientos más bajos (**Tabla 2**).

Tabla 2

Sustrato	T (°C)	t (h)	Productos	Rend (%) / Proporción ^a
 $Z = C(CO_2Me)_2$ 5			 6	 7
5a R ¹ =H	50	4	6a:7a	82 (97:3)
5e R ¹ =Me	50	51	6e:7e	36 ^b (100:0)
5f R ¹ =Ph	25	1.5	6f:7f	42 (82:12)

^a Los regioisómeros **6** y **7** se aislaron por completo en la mayoría de los casos (ver *Parte Experimental*).

^b Se añadió B₂pin₂ (1 equiv) y Pd(OAc)₂ (5 mol%) después de 48h sin reacción a temperatura ambiente. A continuación se calentó a 50 °C.

El hecho de que los rendimientos sean menores, puede deberse a la menor reactividad del alquino con respecto al aleno, lo que puede originar una competición entre ambos fragmentos en las etapas iniciales de la reacción (**Esquema 106**), pudiendo competir ambas insaturaciones por la inserción 1,2 en el hidruro de Pd propuesto.

En todos los casos, el regioisómero mayoritario es aquél en el cual el boronato está localizado en la posición exocíclica (**6**). Además, en todos los productos borilados obtenidos a partir de aleninos con alquinos internos, la configuración del doble enlace que contiene al grupo R¹ es *E*. Esta configuración se pudo determinar mediante

experimentos NOESY y se pudo realizar el análisis de rayos-X a un monocristal obtenido del compuesto **6f** (Figura 10).

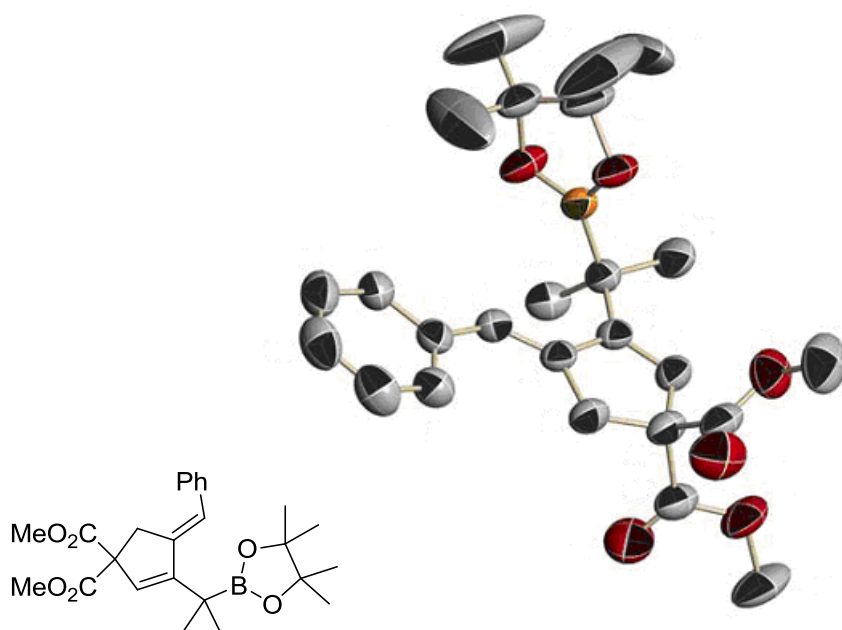
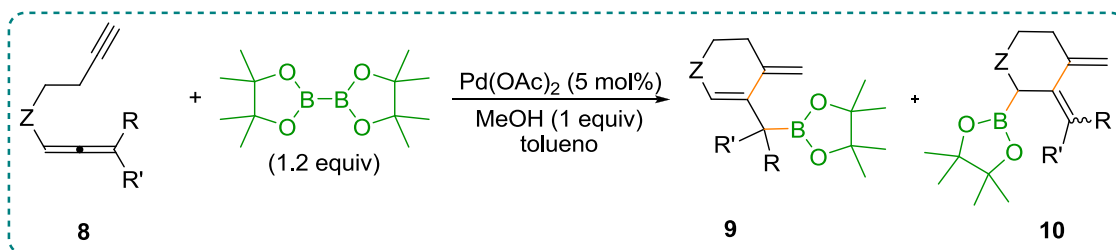


Figura 10

Los boronatos minoritarios **7a**, **7b**, **7d** y **7f** no pudieron ser aislados como compuestos puros debido a su inestabilidad y a su rápida descomposición en disolución, lo cual impidió su caracterización completa.

Para estudiar la influencia del tamaño de la cadena, se prepararon 1,6-aleninos (**8a-e**). Con este tipo de sustratos, se obtuvieron alilboronatos homólogos a los obtenidos con los 1,5-aleninos pero con anillos de 6 miembros (Esquema 104). La formación de estos derivados borilados (**9** y **10**) implica formalmente una 1,8- y una 1,6-carbociclación hidroborilativa, respectivamente.²⁸⁹



Esquema 104

²⁸⁹ Pardo-Rodríguez, V.; Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4548-4551.

Con los 1,6-aleninos, sólo se realizaron modificaciones en los sustituyentes del aleno, en vista de los resultados obtenidos con la sustitución en el alquino de los 1,5-aleninos (**Figura 11**).

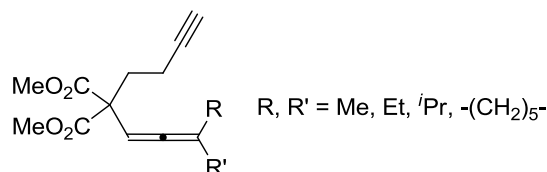


Figura 11

Los resultados obtenidos con los 1,6-aleninos se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 3

Sustrato	T (°C)	t (h)	Productos	Rend (%) / Proporción
<p>8 $\text{Z}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$</p>			<p>9</p> <p>10</p>	
8a $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$	25	22	9a:10a	45 ^a (100:0)
8b $\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=\text{Et}$	50	4	9b:10b	43 (100:0)
	25	3		33 (88:12)
8c $\text{R}^1=\text{Me}, \text{R}^2=^i\text{Pr}$	25	24	9c:10c	53 (23:77)
8d $\text{R}^1=\text{R}^2=-(\text{CH}_2)_5$	25	1	9d:10d	97 (59:41)

^a Se obtuvo una mezcla adicional de productos de β -eliminación que no se pudieron separar con un rendimiento del 16%.

Como se puede observar en la **Tabla 3**, las reacciones de **8a** y **8b**, a 25 y 50 °C respectivamente, fueron totalmente regioselectivas y proporcionaron un único regioisómero en cada caso (**9a** y **9b**), con rendimientos moderados. Sin embargo, el alenino **8d** proporcionó un excelente rendimiento (97%), con un incremento significativo de la proporción del boronato endocíclico (**9d:10d**; 59:41). El caso del alenino **8c** es especial, ya que se invirtió la regioselectividad, siendo el boronato endocíclico el regioisómero mayoritario (**10c**). El hecho de que aumente la proporción

de las especies endocíclicas, en el caso de los aleninos **8c** y **8d**, probablemente se deba al impedimento estérico que ejercen los sustituyentes *i*Pr y ciclohexilo en el intermedio exocíclico de alilpaladio, favoreciendo la eliminación reductora del enlace C-B con el carbono menos sustituido (ver mecanismo propuesto en el **Esquema 106**).

En un principio, los alilboronatos **10b** y **10c** se obtuvieron como mezcla de isómeros geométricos, y posteriormente fueron purificados por cromatografía en columna. Se observa además de modo general, que los alilboronatos endocíclicos presentan configuración relativa *E* en el doble enlace que contiene los sustituyentes R. Esta configuración se determinó mediante experimentos NOESY y por análisis de rayos-X de un monocristal del boronato **10c** (**Figura 12**).

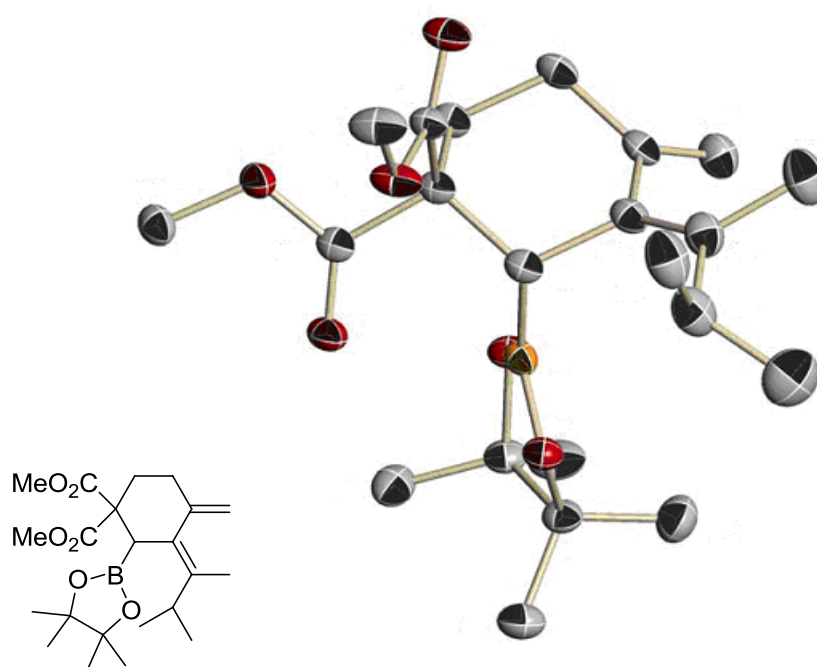
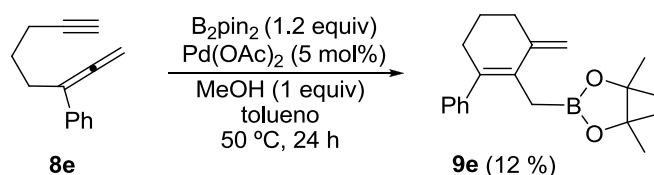


Figura 12

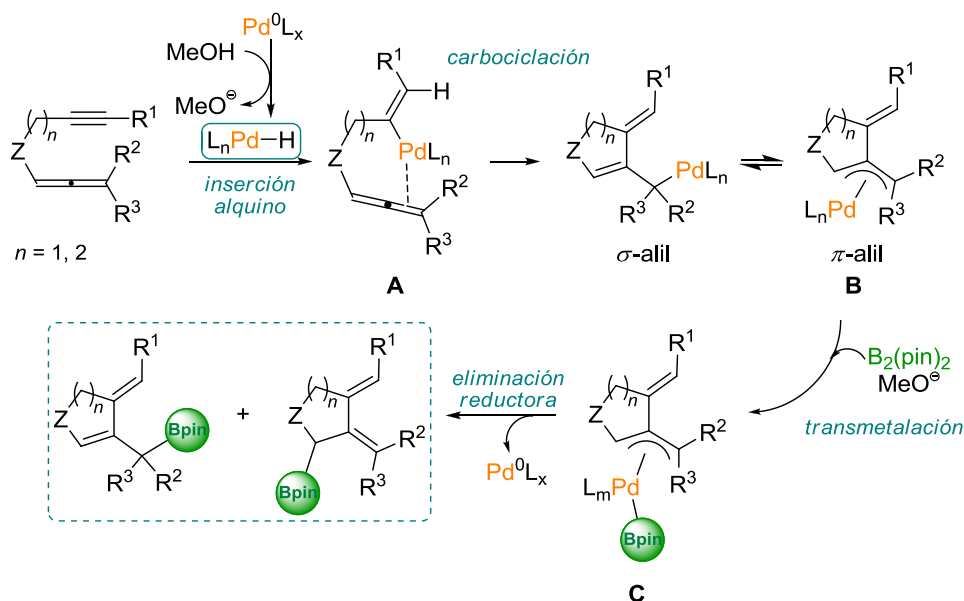
El 1,6-alenino **8e** se preparó como ejemplo de sustrato sin sustitución en el puente que conecta las posiciones insaturadas pero sustituido en el aleno. Tras someterlo a las condiciones de reacción ya descritas se obtuvo el producto **9e** en bajo rendimiento (**Esquema 105**).



Esquema 105

Este resultado probablemente se deba a que la cadena alquílica tiene una mayor libertad de movimiento, lo cual dificulta la coordinación del complejo de Pd con las zonas insaturadas, es decir, presenta una ausencia total de efecto Thorpe-Ingold²⁹² como consecuencia de la falta de sustituyentes en la cadena que conecta ambas insaturaciones.

En concordancia con los productos obtenidos y con los antecedentes estudiados, un mecanismo de reacción razonable es el que se muestra en el **Esquema 106**. La reacción probablemente comienza con la reducción del precatalizador ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), dando lugar a especies de Pd(0) activas en el medio de reacción. Esta reacción de reducción a Pd(0) podría resultar de una β -eliminación en el ligando acetato, aunque también podría ser promovido por el alcohol añadido o derivar de la doble transmetalación del bis(pinacolato)diboro seguida de una eliminación reductora.



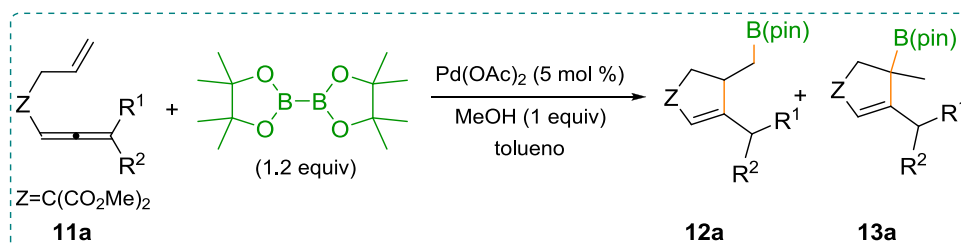
Esquema 106

²⁹² (a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080-1106. (b) Jung, M.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735-1766.

A continuación, podría plantearse la adición oxidante del bis(pinacolato)diboro a Pd(0) o la formación de complejos de metátesis Pd-alquino. No obstante, los cálculos recogidos en la bibliografía²⁹³ claramente indican que ambos procesos resultan desfavorables y nada probables. Así que proponemos que la reacción continúa con la formación de un complejo de hidruro de Pd, mediante la protonación de la especie de Pd(0) por el alcohol. Este complejo de hidruro de Pd promovería la hidropaladación del alquino, por inserción del alquino en el enlace Pd-H.²⁹⁴

A partir del intermedio de alquenilpaladio **A**, se podría producir la carbometalación del aleno (**Esquema 106**), formándose regioselectivamente un nuevo enlace C-C sobre el carbono central del aleno, dando lugar al intermedio de alil-paladio **B**. Por último, la transmetalación de **B** con el bis(pinacolato)diboro promovida por el metóxido, seguida de una eliminación reductora, conduciría a los productos finales observados, regenerándose el catalizador de Pd(0). De esta manera, la regioselectividad de la reacción sería consecuencia de la viabilidad de las dos posibles eliminaciones reductoras del intermedio de alil-paladio **C**.

Para continuar con el estudio de la reacción de ciclación borilativa sobre sistemas poliinsaturados, se realizaron experimentos sobre distintos enalenos. La reacción del 1,5-enaleno **11a** en las condiciones optimizadas de ciclación borilativa, da lugar a una mezcla de alquil- y alilboronatos cíclicos de 5 miembros, **12a** y **13a** con rendimientos moderados (aprox. 60 %) (**Esquema 107**).²⁸⁹



Esquema 107

²⁸⁹ Pardo-Rodríguez, V.; Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4548-4551.

²⁹³ Cui, Q.; Musaev, D. G.; Morokuma, K. *Organometallics* **1998**, *17*, 1383-1392.

²⁹⁴ Oh, C. H.; Jung, H. H.; Kim, K. S.; Kim, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 805-808.

Los resultados obtenidos con los 1,5-enalenos se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 4

Sustrato	T (°C)	t (h)	Productos	Rend (%) ^a /Proporción
11a R ¹ =R ² =Me	70	3	12a:13a	63 ^b (82:18)
11b R ¹ =Me, R ² =Et	50	16	12b:13b	61 ^{b,c} (49:51)

^a Rendimientos calculados por RMN.

^b Rendimiento aproximado ya que estos compuestos contienen pinacol procedente de su descomposición.

^c Ambos regioisómeros se obtuvieron como mezcla de diastereoisómeros.

Además de los productos borilados, se obtuvieron los productos de cicloisomerización **14a** y **14b** con un rendimiento del 20 % en cada caso (**Figura 13**).

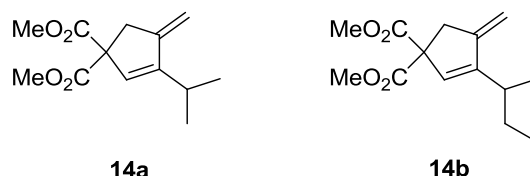


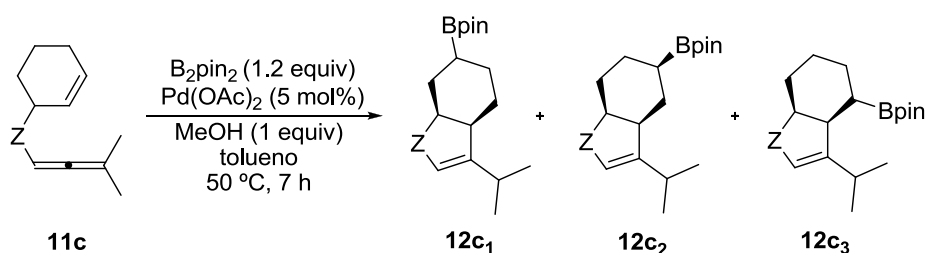
Figura 13

Con el propósito de comprobar si estos productos podrían ser intermedios de reacción, se llevó a cabo una prueba utilizando el compuesto **14a** como sustrato y se le aplicaron las condiciones descritas en el **Esquema 107**, pero tras 17 horas de reacción se comprobó que el compuesto no incorporaba el sustituyente borilado.

También se probaron las condiciones de ciclación borilativa sobre el enaleno **11c** (descrito por el grupo de Bäckvall),^{229f} dando lugar a una mezcla de tres alquilboronatos **12c₁-12c₃** con el boronato localizado en diferentes carbonos alrededor del anillo de ciclohexano. La existencia de estos tres regioisómeros se puede explicar, como resultado de consecutivas β-eliminaciones de hidrógeno y re-inserciones en el anillo de ciclohexeno en los complejos de alquil-Pd intermedios (**Esquema 108**). Esta propuesta concuerda con los datos descritos en la bibliografía.^{229f} Los tres regioisómeros se separaron mediante cromatografía en columna y la configuración

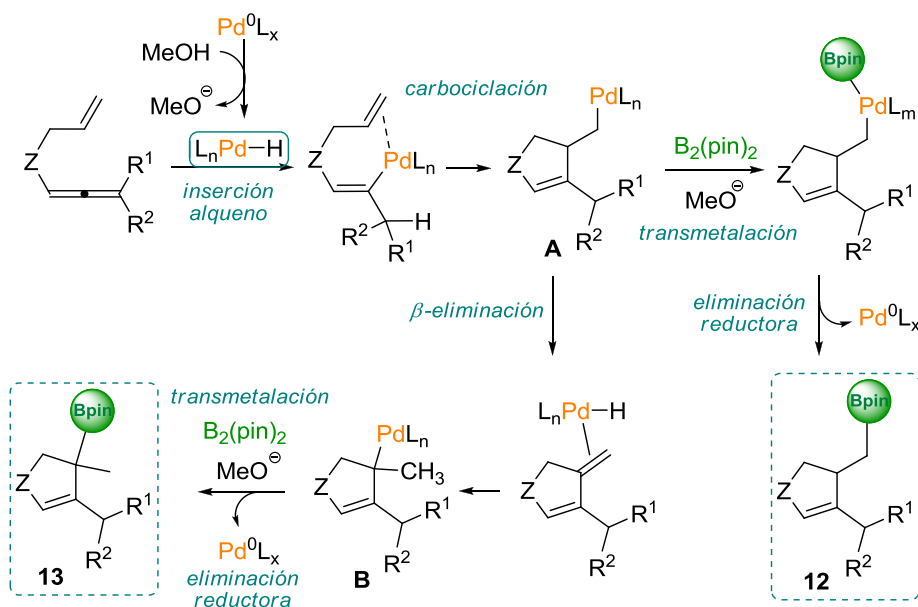
²²⁹ (f) Närhi, K.; Franzén, J.; Bäckvall J.-E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6937-6943.

relativa de cada isómero se determinó mediante experimentos bidimensionales NOESY.



Esquema 108

Al analizar los productos obtenidos a partir de los enalenos, se puede deducir que el mecanismo por el que transcurre la reacción en este tipo de sustratos es diferente al de los aleninos (**Esquema 109**). El comienzo de la reacción probablemente sea el mismo que para los aleninos, hasta la formación del hidruro de Pd. Pero en este caso, el enlace Pd-H reacciona primero con el aleno regioselectivamente, dando lugar a una hidropaladación del doble enlace terminal del mismo y formando un intermedio alquenil-Pd. A continuación, una inserción 1,2 del alqueno en el enlace C-Pd podría dar lugar al intermedio **A**. Finalmente, una transmetalación de **A** con el bis(pinacolato)diboro y una eliminación reductora conducirían al alquilboronato **12**.



Esquema 109

La formación del regioisómero **13**, podría explicarse mediante una β -eliminación de hidrógeno en el intermedio de alquilpaladio **A**, y después una hidropaladación del alqueno exocíclico para dar **B** (**Esquema 109**). Una transmetalación y una eliminación reductora podrían llevar al compuesto **13**. Esta propuesta resulta consistente con el aislamiento de los productos de cicloisomerización **14a-b**.

Con la idea de comprobar la formación del hidruro de Pd, se llevaron a cabo algunas pruebas utilizando como sustrato el enaleno **11a**, en ausencia de B_2pin_2 y con CD_3OD en tolueno destilado con Na. Se obtuvo el producto de β -eliminación con un 50 % de rendimiento aproximado,²⁹⁵ en el que la intensidad del hidrógeno alílico había disminuido ligeramente. Es de esperar que tras la β -eliminación de hidrógeno del intermedio **A** (**Esquema 109**), se genere una especie de $H-PdL_n$ que se podría intercambiar rápidamente con el CD_3OD del medio, y formar una especie de $D-PdL_n$. El hecho de que se obtuviese una cantidad significativa del producto no deuterado se puede deber a que este intercambio sea demasiado lento, y que sea la especie de $H-PdL_n$ la que entre de nuevo en el ciclo catalítico, como ya sugirió Bäckvall anteriormente.^{229f} El hecho de que se forme el producto de β -eliminación **14a** en ausencia de B_2pin_2 puede indicar que este agente borilante no interviene en el mecanismo de reacción hasta las etapas finales de la reacción.

En resumen, todos estos resultados muestran la diferente reactividad entre alquinos, alenos y alquenos en lo que se refiere a los procesos de hidropalación. De acuerdo con los resultados experimentales, los alquinos son más reactivos que los alenos, y éstos son más reactivos que los alquenos.

Con el propósito de demostrar la utilidad de los compuestos borilados obtenidos, se ensayaron algunas reacciones de funcionalización. Los alilboronatos **6a-b** se sometieron a oxidaciones, y a reacciones con aldehídos en presencia de ácidos de Lewis.^{115,117} Aunque también se hicieron algunos ensayos preliminares utilizando

¹¹⁵ Hall, D. G. *Synlett* **2007**, 1644-1655.

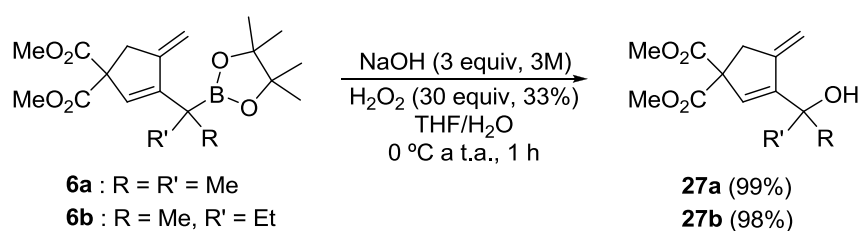
¹¹⁷ Rauniyar, V.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4518-4519.

²²⁹ (f) Närhi, K.; Franzén, J.; Bäckvall J.-E. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6937-6943.

²⁹⁵ Calculado por 1H -RMN.

condiciones generales de acoplamiento de Suzuki, los resultados no fueron positivos debido a la falta de reactividad de dichos boronatos. En el futuro, otra posible funcionalización que favorecería los acoplamientos de Suzuki sería la transformación de los boronatos ciclados a sales de trifluoroborato.²⁸⁷

Con respecto a la oxidación, cuando los alilboronatos **6a** y **6b** se sometieron a las condiciones en disolución acuosa básica y en presencia de un gran exceso de peróxido de hidrógeno (33% w/v),^{98b} se obtuvieron los alcoholes alílicos **27a** y **27b** con rendimientos casi cuantitativos (**Esquema 110**).



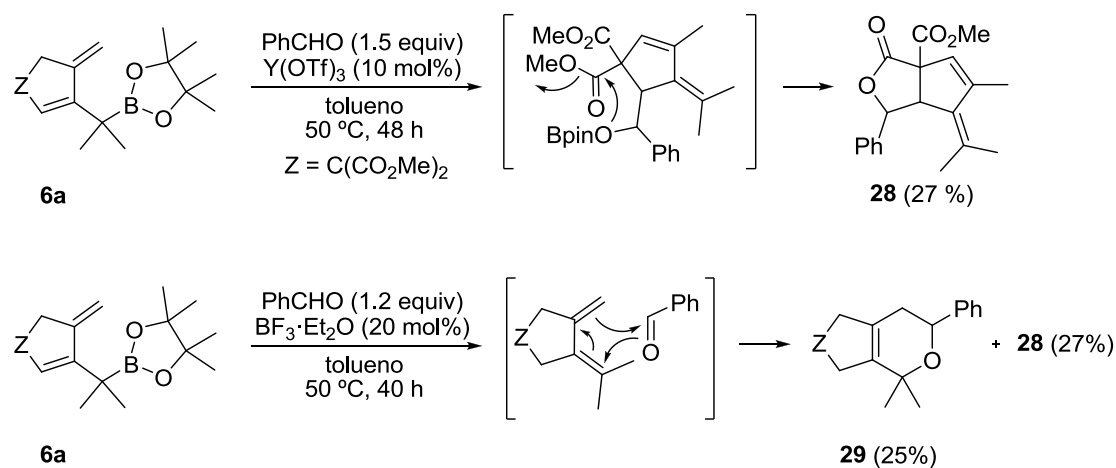
Esquema 110

Las reacciones de alilación del benzaldehído con **6a** en presencia de diferentes ácidos de Lewis (Y(OTf)_3 y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) dieron lugar a la lactona **28** en bajos rendimientos (aproximadamente 27%). Esta lactona resulta de una transesterificación intramolecular entre el alcohol resultante de la alilación de Brown y uno de los grupos ésteres (**Esquema 111**). El derivado bicíclico **29**, obtenido en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, podría resultar de una reacción hetero Diels-Alder entre el dieno conjugado formado por descomposición de **6a** y el benzaldehído, que actuaría como el dienófilo (**Esquema 111**).²⁹⁶ Los ensayos realizados con otros ácidos de Lewis (Sc(OTf)_3 , Cu(OTf)_2 , Yb(OTf)_3 , AlCl_3) y con otro aldehído (formaldehído), condujeron a peores resultados.

⁹⁸ (b) Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105-111.

²⁸⁷ Marco-Martínez, J.; Buñuel, E.; López-Durán, R.; Cárdenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2734-2741.

²⁹⁶ Johannsen, M.; Joergensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757-5762.



Esquema 111

En resumen, se ha desarrollado una carbocilación hidroborilativa de aleninos y enalenos en la cual, la formación de nuevos enlaces C-C y C-B proporciona alilboronatos y alquilboronatos en condiciones suaves de reacción, evitando el uso de reactivos altamente nucleofílicos o básicos. Este tipo de reacción transcurre mediante mecanismos diferentes para aleninos y para enalenos, dependiendo de la reactividad del alquino o del alqueno frente al aleno, siendo en general un proceso regioselectivo. Los boronatos ciclados que se obtienen, se pueden funcionalizar mediante oxidación o reacciones de alilación con aldehídos.

2. Ciclación borilativa de 1,7-eninos catalizada por paladio

Continuando con el estudio de la reacción de ciclación borilativa desarrollada en nuestro grupo de investigación, se trató de extender dicha reacción a 1,7-eninos, para tratar de sintetizar compuestos borilados con anillos de seis miembros. Como ya se comentó en la *Introducción*, a pesar de que los 1,7-eninos han sido menos estudiados que los 1,6-eninos, en la bibliografía se pueden encontrar numerosos ejemplos de reacciones de ciclación catalizadas por metales de transición en las que se utilizan como sustratos. Los tipos de anillos que dan lugar suelen ser muy comunes en las estructuras de productos naturales.

Se planteó sintetizar 1,7-eninos similares a los 1,6-eninos empleados en el primer trabajo, de manera que se prepararon dos tipos de 1,7-eninos. A partir de ahora, se denominarán 1,7-eninos homopropargílicos a los que tienen un metileno más en la cadena que contiene el alquino y 1,7-eninos propargílicos a los que contienen un metileno más en la cadena que contiene el alqueno, ambos con respecto a un 1,6-enino general considerado como dos porciones, una alílica y otra propargílica, enlazadas por un grupo conector Z (**Figura 14**).

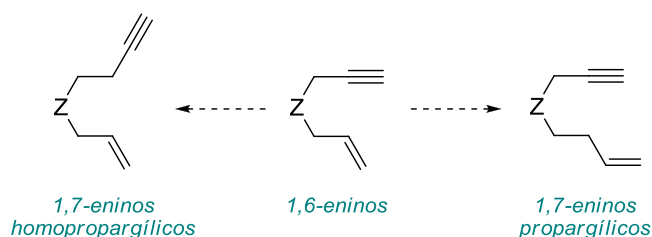
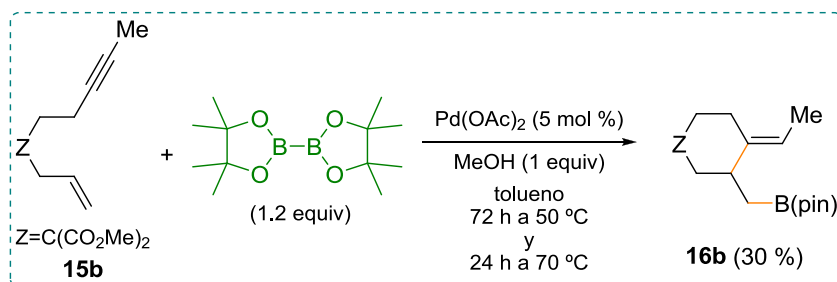


Figura 14

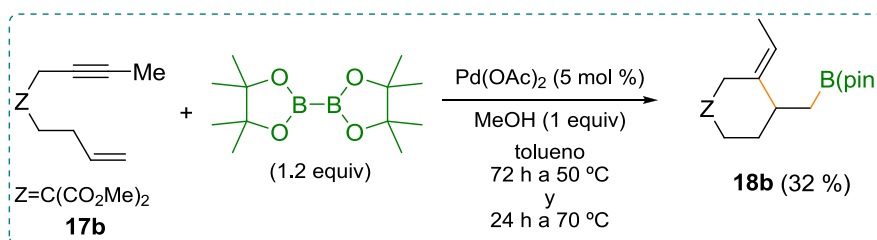
Como con los 1,6-eninos con alquinos internos se obtuvieron mejores rendimientos en los productos borilados, se preparó un 1,7-enino homopropargílico sencillo con un metilo en el alquino **15b**, y se le aplicaron las condiciones de ciclación borilativa (**Esquema 112**). Se obtuvo un alquilboronato cíclico de seis miembros **16b** con un rendimiento bajo (30 %), y se recuperó un 14 % del producto de partida.²⁹⁷

²⁹⁷ Se añadió un 5 mol % de Pd(OAc)₂ y 1,2 equiv de B₂pin₂ tras 72 h de reacción.



Esquema 112

Asimismo, se preparó el 1,7-enino propargílico análogo **17b** y se sometió a las mismas condiciones de reacción (**Esquema 113**). En este caso, se obtuvo un alquilboronato cíclico de seis miembros **18b** con un rendimiento bajo (32 %), y se recuperó un 22 % del producto de partida.²⁹⁸



Esquema 113

Se prepararon algunos 1,7-eninos con distintas sustituciones en el alquino y en el alqueno, a los que se les aplicaron las condiciones de ciclación borilativa, pero en ningún caso la reacción se completaba.

A la vista de restos resultados, se planteó realizar algunos cambios en las condiciones de reacción para optimizarla. Para ello, se utilizó como sustrato estándar el 1,7-enino homopropargílico **15b** y se consideraron distintos factores para la optimización, como por ejemplo el disolvente, la adición de ligandos, la fuente de Pd, la cantidad de B_2pin_2 , la cantidad de catalizador, la concentración y la temperatura.

Se probaron distintos disolventes coordinantes, tales como la NMP, DMA, DMF, y DMSO, pero con todos estos disolventes se observó una ausencia total de reactividad por parte del sustrato. También se probaron otros disolventes menos coordinantes como 1,4-dioxano y THF, y no coordinantes como DCE y DCM, siendo el THF y el DCM

²⁹⁸ Se añadió un 5 mol % de $Pd(OAc)_2$ y 1,2 equiv de B_2pin_2 tras 72 h de reacción.

los únicos disolventes con los que se observó algo de reactividad por parte del sustrato, pero no se logró la conversión total del mismo.

Durante la optimización de las condiciones de reacción con 1,6-eninos, se observó que la adición de ligandos favorecía la formación de los productos de β -eliminación.²⁸³ Como en las reacciones de los 1,7-eninos no se habían observado la presencia de dichos compuestos en los crudos de reacción, se pensó que la adición de ligandos, tales como la trifenilfosfina (PPh_3) y el 1,2-bis(difenilfosfina)etano (dppe), podría ayudar a la estabilización del Pd(II) en los intermedios de reacción consiguiendo una conversión total del sustrato. Sin embargo, la reacción no se completó y se pudo aislar el producto de hidrobtoración del alquino **20b** con un 39 % de rendimiento (Figura 15).²⁹⁹ Trost ya describió que en las reacciones de cicloisomerización de 1,7-eninos con Pd(OAc)_2 como catalizador, la utilización de ligandos inhibían la reacción.^{142f} El hecho de que no se observen productos de cicloisomerización y sí se observe el de hidrobtoración del alquino, podría indicar que la presencia de ligandos en el medio de reacción impiden la ciclación. En un trabajo anterior de reacciones de ciclación estannilativa con 1,6-eninos catalizada por Pd, Lautens propuso que los ligandos de tipo fosfina pueden ocupar las vacantes de coordinación del Pd que se requieren para la reacción de ciclación.²⁶⁷

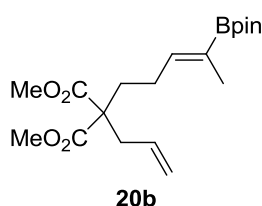


Figura 15

También se pensó que el catalizador que se estaba utilizando no era el adecuado, por lo que se realizaron pruebas en las que se usaron distintas fuentes de Pd, tales como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Pd/C, Pd(TFA)_2 , Pd(hfac)_2 , o los complejos **A** y **B** (Figura 16).

¹⁴² (f) Trost, B. M.; Li, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6625-6633.

²⁶⁷ Lautens, M.; Mancuso, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 671-673.

²⁸³ Marco-Martínez, J.; López-Carrillo, V.; Buñuel, E.; Simancas, R.; Cárdenas, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1874-1875.

²⁹⁹ Véase Parte Experimental.

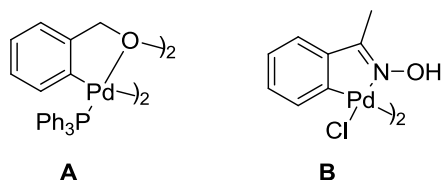
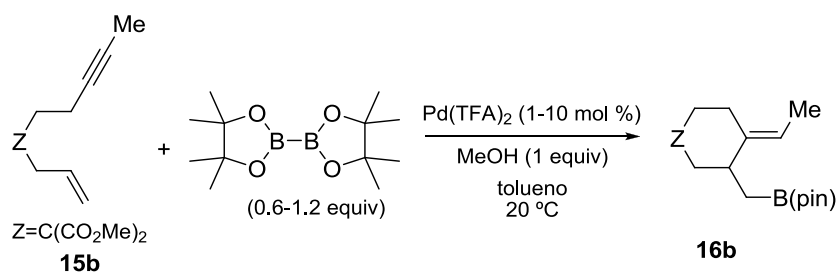


Figura 16

Afortunadamente, con el trifluoroacetato de paladio ($\text{Pd}(\text{TFA})_2$) no sólo se consumió por completo el sustrato **15b** tras 3 horas de reacción a temperatura ambiente, sino que además se consiguió aumentar el rendimiento del alilboronato **16b** hasta un 57 %.³⁰⁰

Tras encontrar el catalizador adecuado para la reacción, se trató de disminuir la cantidad de B_2pin_2 , para evitar problemas durante la etapa de purificación, y también se intentó disminuir la carga catalítica (**Esquema 114**).



Esquema 114

Los resultados de estas pruebas aparecen recogidos en la **Tabla 5**.

³⁰⁰ Se utilizó un 10 mol % del $\text{Pd}(\text{TFA})_2$.

Tabla 5

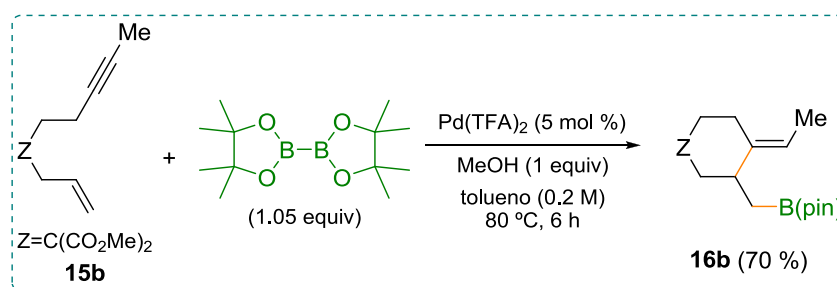
Entrada	B ₂ pin ₂	Pd(TFA) ₂ (mol %)	t (h)	Rend. 16b (%)
1	0.6	10	3.5	35 %
2	1	10	4	55 %
3^a	1.05	10	16	53 %
4^a	1.1	10	14	58 %
5	1.1	5	40	57 %
6^{b,c}	1.1	2.5	48.5	—
7^b	1.1	1	48	—

^a La reacción terminó a las 4 horas.

^b Se observó por ¹H-RMN una mínima conversión del sustrato.

^c Se llevó a cabo la reacción a 50 °C, y tras 26.5 h se aumentó la temperatura a 80 °C.

Por último, se realizó un estudio de la influencia de la temperatura (de 0 °C hasta 110 °C), y se determinó que la temperatura óptima era 80 °C. Así, se realizó un último intento de disminución de la cantidad de agente borilante y las condiciones óptimas de la reacción de ciclación borilativa para los 1,7-eninos homopropargílicos son las que se muestran en el **Esquema 115**.



Esquema 115

En estas condiciones de reacción se logró aumentar el rendimiento del alquilboronato ciclado **16b** de un 30 % hasta un 70 %. Se trata de una 1,8-hidroboración formal del 1,7-enino, acompañada de una carbociclación, en la que se da la formación de dos nuevos enlaces, uno C-C y uno C-B.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se procedió a la preparación de distintos 1,7-eninos homopropargílicos con modificaciones en la naturaleza del triple enlace (alquinos terminales e internos) y en los sustituyentes del alqueno, así

como con variaciones en el grupo conector que une las cadenas alquílicas que contienen las insaturaciones (**Figura 17**).

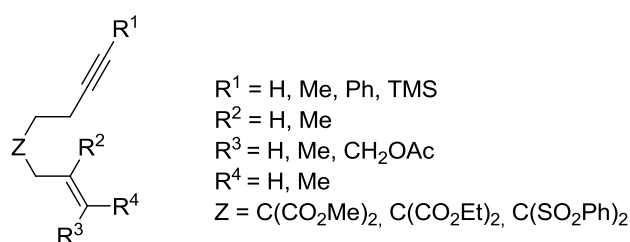


Figura 17

Con estos sustratos sintetizados, se comenzó por el estudio de la influencia de la naturaleza del triple enlace y los distintos sustituyentes del mismo en la reacción.

Tabla 6

Sustrato	T (°C)	t (h)	Producto	Rendimiento
<p>$Z = \text{C(CO}_2\text{Me)}_2$ 15</p>			<p>16</p>	
15a $R^1 = \text{H}$	80	5	16a	44 %
15b $R^1 = \text{Me}$	80	6	16b	70 %
15c $R^1 = \text{Ph}$	80	4	16c	34 % ^a
15d $R^1 = \text{SiMe}_3$	80	2	16d	70 %

^a Se utilizó un 10 mol% de Pd(TFA)_2 . Rendimiento calculado por RMN, es aproximado ya que contiene un 3% de un isómero no identificado (Ver *Parte Experimental*).

Según los resultados recogidos en la **Tabla 6**, los mejores rendimientos se obtuvieron con los eninos **15b** y **15d**, ambos con alquinos internos, con los que se obtuvieron los homoalilboronatos cíclicos **16b** y **16d** con rendimientos del 70 %. Sin

embargo, con el enino **15c**, que contiene un grupo fenilo en el alquino, se obtuvo el boronato esperado **16c** con un rendimiento bajo, y no pudo ser aislado por completo.

La configuración relativa del doble enlace formado en los alquilboronatos **16** es *E*, y se determinó mediante experimentos bidimensionales NOESY, en los cuales se observó un NOE entre los protones del sustituyente del alqueno y los protones del metileno del ciclo, y entre el protón olefínico y el metileno en α al grupo Bpin (**Figura 18**).

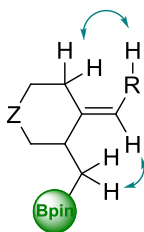
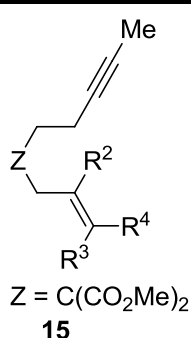
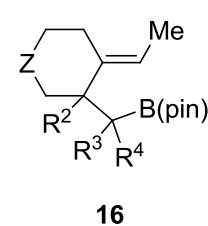


Figura 18

Para estudiar la influencia de la sustitución en el alqueno, se utilizó un modelo de enino con un grupo metilo en el alquino, en vista de los resultados obtenidos (**Tabla 7**).

Tabla 7

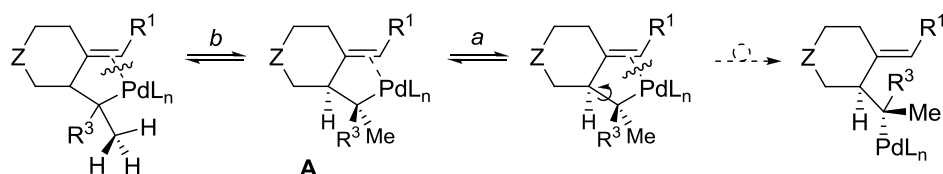
Sustrato	T (°C)	t (h)	Producto	Rendimiento
 <p>15 Z = C(CO₂Me)₂</p>			 <p>16</p>	
15b R ² =R ³ =R ⁴ =H	80	6	16b	70 %
15e R ² =Me; R ³ =R ⁴ =H	80	2	16e	55 %
15f R ⁴ =Me; R ² =R ³ =H	80	26	16f	13 % ^a
15g R ³ =R ⁴ =Me; R ² =H	80	17	Mezcla compleja^b	—
15h R ² =R ⁴ =H; R ³ =CH ₂ OAc	80	21	16h	22 % ^c

^a Rendimiento calculado por RMN, es aproximado ya que se aisló con trazas de un compuesto no identificado. Se obtuvo una mezcla adicional de productos de β-eliminación que no se pudieron separar con un rendimiento del 9% y una mezcla de otros compuestos que parecen haberse ciclado y borilado (Ver *Parte Experimental*).

^b Se obtuvo una mezcla compleja de compuestos que no se pudieron separar que parecen haberse ciclado y borilado. Se aisló un producto adicional de β-eliminación con un 23 % (Ver *Parte Experimental*).

^c Se obtuvo una mezcla adicional de productos de β-eliminación que no se pudieron separar con un rendimiento del 15 %.

De acuerdo con los resultados de la **Tabla 7**, parece que al sustituir el alqueno la reacción deja de ser selectiva, ya que aunque se dé una conversión total del sustrato, disminuye el rendimiento del producto esperado **16** y se observan mezclas de productos secundarios. En el caso de los 1,7-eninos **15f-h**, los cuales tienen un sustituyente en el carbono terminal del alqueno, se observa la presencia de productos de β-eliminación de hidrógeno. Este hecho podría deberse a que en el intermedio de alquil Pd **A** propuesto (*Vía a*, **Esquema 116**), los sustituyentes impiden la coordinación del Pd al alqueno formado, dejando una mayor libertad para que el Pd adquiera una disposición espacial *syn* con el hidrógeno del ciclo. O bien podría deberse a procesos de β-eliminación con los hidrógenos de los grupos metilo que tiene el sustrato como sustituyentes en el alqueno (*Vía b*, **Esquema 116**).



Esquema 116

Asimismo se llevaron a cabo modificaciones en el grupo que conecta las cadenas alquílicas que contienen las insaturaciones, para estudiar la influencia de estos grupos en el transcurso de la reacción (**Tabla 8**).

Tabla 8

Sustrato	T (°C)	t (h)	Producto	Rendimiento
<p>15</p>			<p>16</p>	
15i R ¹ = H; Z = C(CO ₂ Et) ₂	80	3	16i	44 %
15j R ¹ = H; Z = C(SO ₂ Ph) ₂	80	18	16j	47 %
15k R ¹ = Me; Z = C(SO ₂ Ph) ₂	80	2	16k	59 %

Con estos grupos conectores, los rendimientos de los homoalilboronatos cíclicos **16i-k** fueron moderados. La modificación del grupo conector de malonato de dimetilo a dietilo **15i**, no origina ninguna variación en el rendimiento de reacción, y en el caso de la bisulfona **15j**, no produce un aumento significativo del rendimiento (sólo un 3 %). En el caso del 1,7-enino **15k**, el rendimiento disminuye en un 10 % aproximadamente con respecto a su homólogo con el malonato de dimetilo. Podría ocurrir que en el intermedio de alquil Pd **A** propuesto anteriormente (**Esquema 116**), el Pd se encuentre coordinado al grupo carbonilo de los conectores, siendo esta

coordinación menor en el caso de la bisulfona, dando lugar así a otros procesos secundarios.³⁰¹

La configuración relativa de los dobles enlaces *E* de los alquilboronatos obtenidos **16** se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos-X de un monocristal del boronato **16k**, obtenido por recristalización mediante difusión en pentano/Et₂O (**Figura 19**).

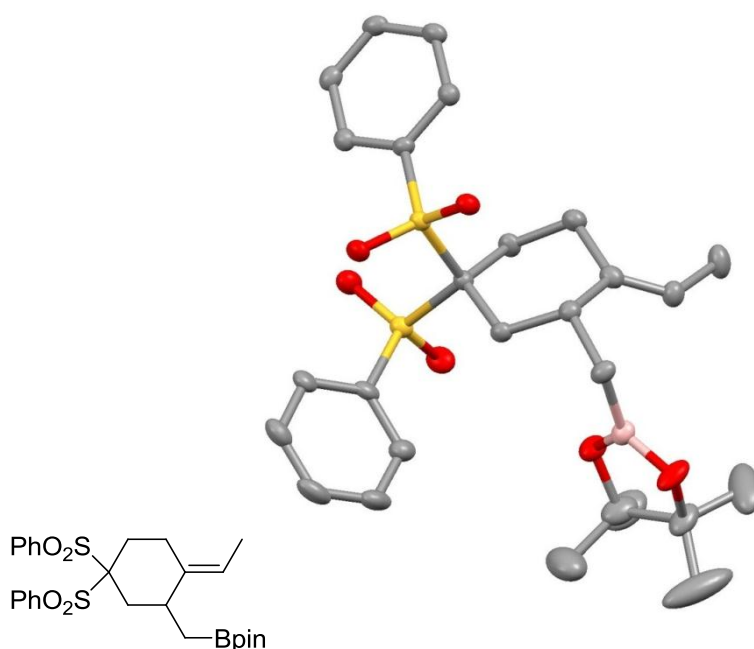
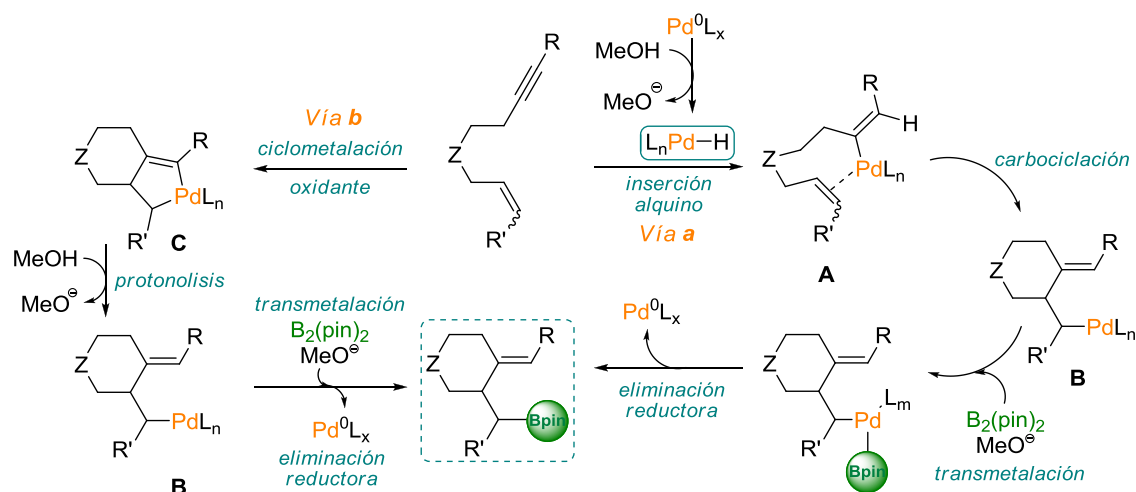


Figura 19

Teniendo en cuenta los productos obtenidos y la similitud de los 1,7-eninos homopropargílicos con los 1,6-eninos, el mecanismo de reacción probablemente sea parecido. De esta manera, la reacción comenzaría con la formación de un hidruro de Pd, a partir de una especie de Pd(0) formada en el medio y de MeOH. Tras lo cual, tendría lugar una inserción 1,2 del alquino en el enlace Pd-H de manera regioselectiva, originando una hidropaladación del triple enlace y formando el intermedio alquenil-Pd **A**. A continuación, una carbociclación por inserción del alqueno en el enlace Pd-C formaría el intermedio de alquil Pd **B**. Por último, una transmetalación de **B** con el bis(pinacolato)diboro y una eliminación reductora daría lugar a los homoalilboronatos

³⁰¹ En el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción, se observó la presencia de una pequeña proporción de otros subproductos que no pudieron ser aislados.

cíclicos observados y regeneraría la especie catalíticamente activa de Pd(0) (Vía **a**, Esquema 117).



Esquema 117

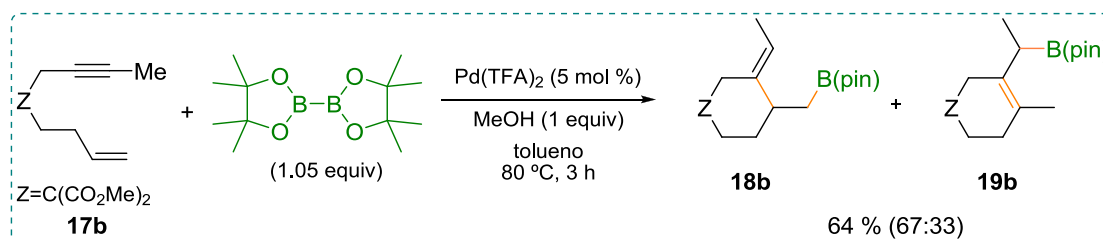
Alternativamente, el intermediario **B** se podría formar a través de una coordinación inicial del enino a Pd(0) seguida de una ciclometalación oxidante formando el paladaciclo **C** y una protonólisis del enlace Pd-C(sp²) (Vía **b**, Esquema 117).¹²⁶ Sin embargo, según unos cálculos teóricos descritos en la bibliografía, la ciclometalación oxidante de eninos presenta altas energías de activación, por lo que se descarta esta vía mecanística.³⁰²

Resulta curioso que en el caso de los 1,7-eninos homopropargílicos sin sustitución en el alqueno, no se observen productos de β -eliminación, a pesar de que en el intermediario **B** existe la posibilidad de que se dé este proceso. De hecho, cuando se lleva a cabo la reacción con el enino **15b** en ausencia de B_2pin_2 , tampoco se observa la formación de este tipo de productos. Esto se podría deber a una estabilización de dicho intermediario debido a la coordinación del Pd con el alqueno formado o un grupo carbonilo del grupo conector del sustrato, impidiendo así que el Pd adquiriera la disposición *syn* coplanar con el hidrógeno de la posición β necesaria para la β -eliminación.

¹²⁶ (b) Trost, B. M.; Toste, D. F.; Pinkerton, A. B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2067-2096.

³⁰² Martín-Matute, B.; Buñuel, E.; Méndez, M.; Nieto-Oberhuber, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 410-419.

A continuación, se procedió a estudiar el comportamiento de 1,7-eninos propargílicos en las nuevas condiciones de ciclación borilativa optimizadas. Tras un ensayo inicial con el 1,7-enino **17b**, se observó que usando como catalizador $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ se daba la formación de una mezcla no separable de dos isómeros, un alquil- y un alilboronato cíclicos de seis miembros **18b** y **19b**, con un rendimiento total moderado (**Esquema 118**).³⁰³



Esquema 118

Así, se llevaron a cabo varias pruebas a distintas temperaturas, observándose que a temperaturas menores de 50 °C, la reacción era más selectiva y aumentaba la proporción del alquilboronato **18b**. Sin embargo, se daba una disminución del rendimiento y un incremento en los tiempos de reacción. Teniendo en cuenta estos hechos, se eligió 50 °C como temperatura óptima, ya que a dicha temperatura se conseguía una mejora de la selectividad de la reacción sin disminuir el rendimiento de la misma.

Posteriormente, se procedió a la preparación de distintos 1,7-eninos propargílicos con modificaciones en la naturaleza del triple enlace (alquinos terminales e internos), con sustitución en el alqueno y en la cadena que lo contiene, así como con variaciones en el grupo conector que une las cadenas carbonadas que contienen las insaturaciones (**Figura 20**).

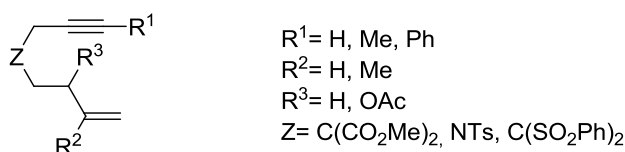
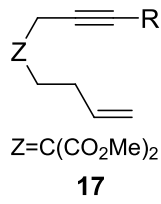
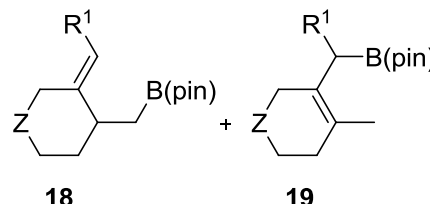


Figura 20

³⁰³ La proporción de los isómeros **18b** y **19b** se calculó por ¹H-RMN.

Con estos sustratos sintetizados, se comenzó por el estudio de la influencia de la naturaleza del triple enlace y los distintos sustituyentes del mismo en el transcurso de la reacción (**Tabla 9**).

Tabla 9

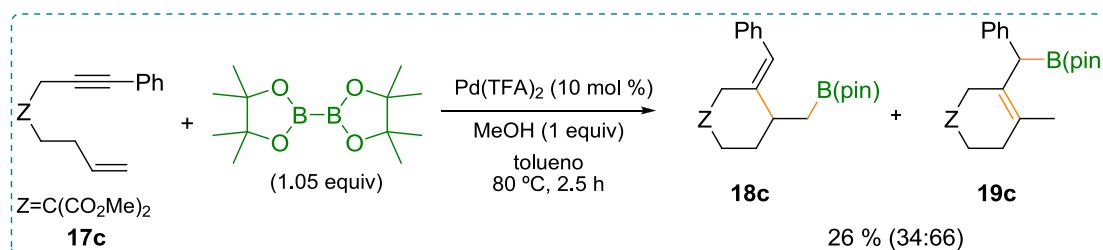
Sustrato	T (°C)	t (h)	Productos	Rend (%) / Proporción ^a
 <p>17</p>			 <p>18 + 19</p>	
17a R ¹ = H	50	1	18a:19a	55 (67:33)
17b R ¹ = Me	50	2	18b:19b	75 (65:35)
17c R ¹ = Ph	80	29.5	18c:19c	38 (67:33) ^b

^a La proporción de los isómeros **18** y **19** se calculó por ¹H-RMN.

^b Se añadió 1.05 equiv de B₂pin₂ y 5 mol % de Pd(TFA)₂ tras 22.5 h de reacción.

Con los tres sustratos, el isómero mayoritario es el alquilboronato **18**. Como ocurría con los 1,7-eninos homopropargílicos, el rendimiento de la reacción con el 1,7-enino propargílico **17b**, que tiene un metilo en el alquino, es mayor que aquel con el alquino terminal **17a**. Parece que la etapa inicial de hidropaladación propuesta se mejora con este grupo funcional. Sin embargo, cuando el triple enlace contiene un grupo fenilo (**17c**) el rendimiento es menor y la reacción es menos selectiva, ya que se obtuvo una mezcla adicional de compuestos que no fueron identificados. Además, el sustrato **17c** parece ser menos reactivo que los anteriores ya que para que se produjese una conversión total del mismo se necesitó una temperatura más alta y una mayor carga catalítica. Se llevó a cabo otra prueba con este sustrato con un 10 mol % de catalizador desde el comienzo de la reacción (**Esquema 119**).³⁰⁴

³⁰⁴ Rendimiento calculado por RMN de una fracción aislada. El rendimiento total de la reacción es aproximado porque se aisló con trazas de un compuesto no identificado.



Esquema 119

En este caso, la reacción se completó en muy poco tiempo, pero se favorecieron otros procesos secundarios,³⁰⁵ consiguiendo un menor rendimiento de la mezcla de isómeros **18c** y **19c** que en el caso anterior. Bajo estas condiciones, la proporción de los isómeros se invierte, siendo el isómero mayoritario el alilboronato **19c**. Puede ser que el alilboronato **19c** sea más inestable y se descomponga más fácilmente con el tiempo que el isómero **18c**.

Los boronatos **18** y **19** se caracterizaron por completo mediante RMN como mezclas y se comprobó que son isómeros mediante análisis de GC-MS por ionización química. La configuración relativa del doble enlace formado en los alquilboronatos **18** es *E*, y se determinó mediante experimentos bidimensionales NOESY, en los cuales se observó un NOE entre los protones del sustituyente del alqueno y los protones del metileno del ciclo, y entre el protón olefínico y los del carbono α al grupo Bpin (**Figura 21**). La posición de los sustituyentes en el ciclohexeno de los alilboronatos **19** se determinó mediante experimentos bidimensionales NOESY, en los cuales se observó un NOE entre los protones del metilo que contiene el doble enlace y los del metileno en posición β al mismo, y entre los protones del carbono α al grupo Bpin y los del metileno cercano del ciclo (**Figura 21**). Los metilenos del ciclo fueron perfectamente identificados mediante experimentos bidimensionales de RMN, tales como HMQC, HMBC, COSY y TOCSY.

³⁰⁵ Se obtuvo una mezcla adicional de compuestos no identificables que parecen haberse ciclado y borilado, y una mezcla adicional de productos de β -eliminación con un 9 % de rendimiento.

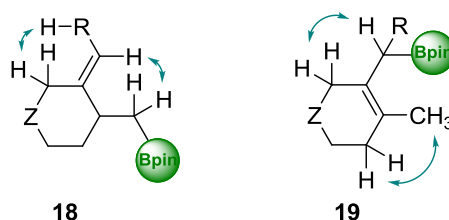


Figura 21

Asimismo se llevaron a cabo modificaciones en el grupo que conecta las cadenas alquílicas que contienen las insaturaciones, para estudiar la influencia de estos grupos en la reacción (**Tabla 10**).

Tabla 10

Sustrato	T (°C)	t (h)	Productos	Rend (%) / Proporción ^a
 17			 18 + 19	
17d R ¹ = H Z = NTs	50	5.5	18d:19d	20 (77:23)
17e R ¹ = Me Z = NTs	50	24.5	18e:19e	59 (90:10)
17f R ¹ = H Z = C(SO ₂ Ph) ₂	20	7	18f	60
17g R ¹ = Me Z = C(SO ₂ Ph) ₂	20	4	18g	77 ^b

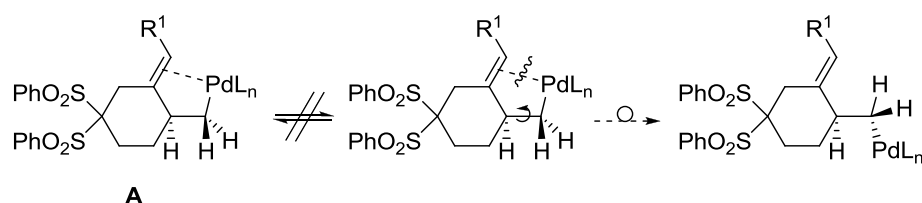
^a La proporción de los isómeros **18** y **19** se calculó por ¹H-RMN.

^b Se utilizó un 10 mol % de Pd(TFA)₂. Al utilizar un 5 mol %, se recupera un 8 % de sustrato tras 24 h de reacción y se obtiene el producto **18g** con un 74 % de rendimiento. Al llevar a cabo la reacción a 50 °C con un 5 mol %, se recupera un 25 % de sustrato tras 24 h, probablemente por degradación del catalizador.

En general, al cambiar el grupo conector de malonato de dimetilo a tosilamida, los rendimientos en la síntesis de los boronatos **18** y **19** disminuyen. Esta disminución en el rendimiento, se puede deber a un menor efecto Thorpe-Ingold,²⁹² según el cual, la sustitución en un centro tetraédrico con dos grupos voluminosos provoca un aumento del ángulo entre ellos, haciendo que el ángulo de los otros dos sustituyentes

²⁹² (a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080-1106. (b) Jung, M.; Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735-1766.

disminuya. De esta manera, las reacciones de ciclación se aceleran por efecto entrópico, al restringirse la libertad conformacional y acercarse las insaturaciones del enino. En el caso de la tosilamida, este grupo conector confiere más flexibilidad a la molécula, por lo que el alquino y el alqueno se encuentran más alejados en el espacio, desfavoreciendo entrópicamente la ciclación. Comparando el enino con alquino terminal **17d** con respecto al que tiene el alquino interno **17e**, se observa un aumento significativo tanto en el rendimiento de la reacción como de la selectividad, siendo el isómero mayoritario el **18e**. Al sustituir el malonato de dimetilo por una bisulfona (**17f** y **17g**), los rendimientos fueron similares pero la reacción fue totalmente selectiva hacia la formación de los isómeros **18f** y **18g**. La bisulfona, al ser un grupo más rígido que el malonato de dimetilo puede estar forzando la conformación del ciclohexano formado, de manera que el intermedio de alquil Pd **A** esté mejor coordinado al doble enlace, evitando procesos de β -eliminación. También podría influir la diferente capacidad coordinante de ambos grupos, como se verá más adelante (**Esquema 120**).



Esquema 120

La configuración relativa de los dobles enlaces *E* de los alquilboronatos obtenidos **18** se confirmó mediante el análisis de difracción de rayos-X de un monocristal del boronato **18g**, obtenido por recristalización mediante difusión en pentano/Et₂O (**Figura 22**).

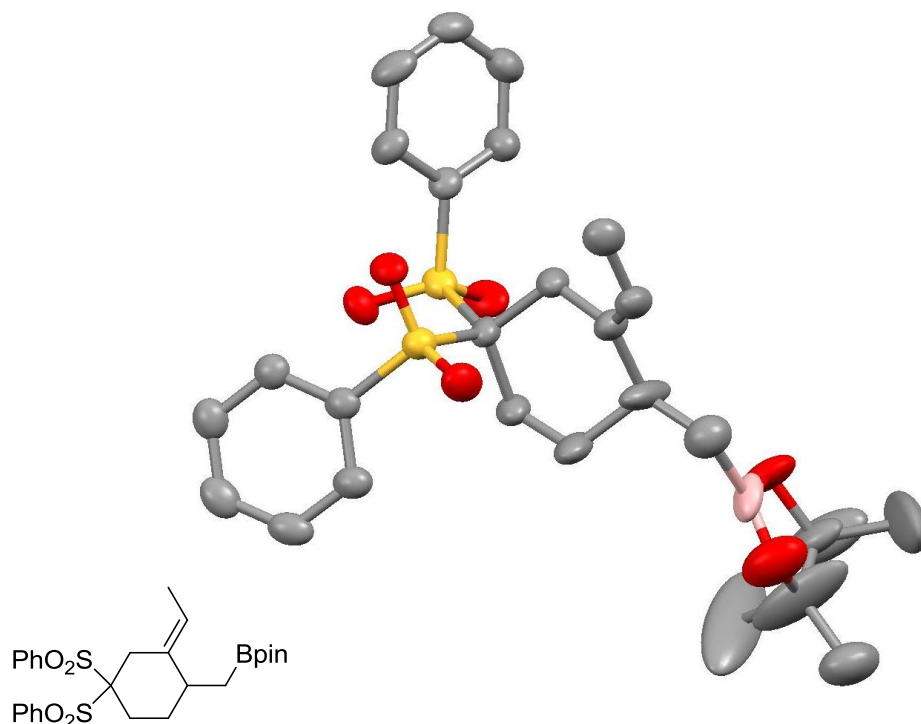
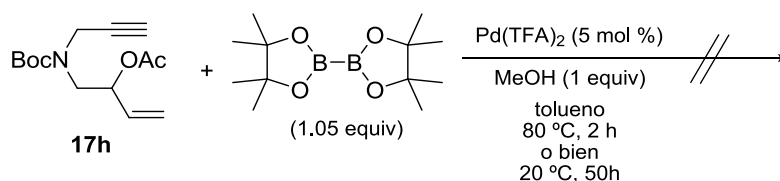


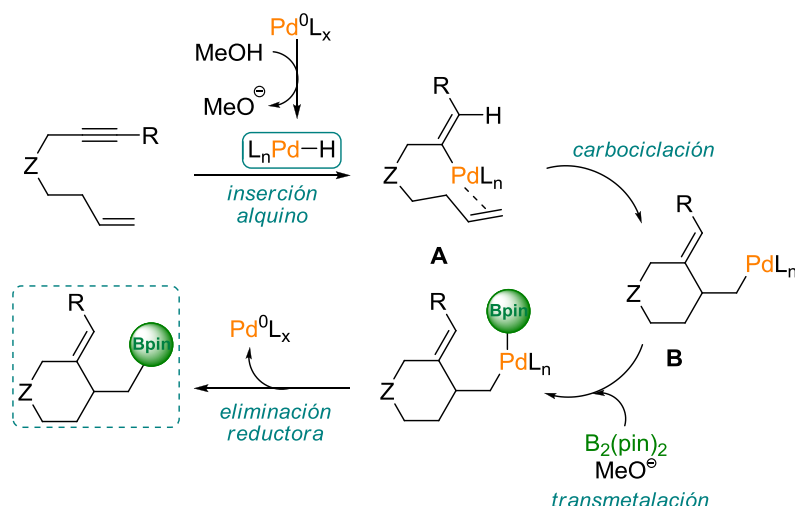
Figura 22

Asimismo, se preparó un 1,7-enino propargílico **17h** con un grupo acetato en la cadena que contiene el alqueno pero al aplicar sobre él las condiciones de ciclación borilativa, originó una mezcla compleja de compuestos (**Esquema 121**).



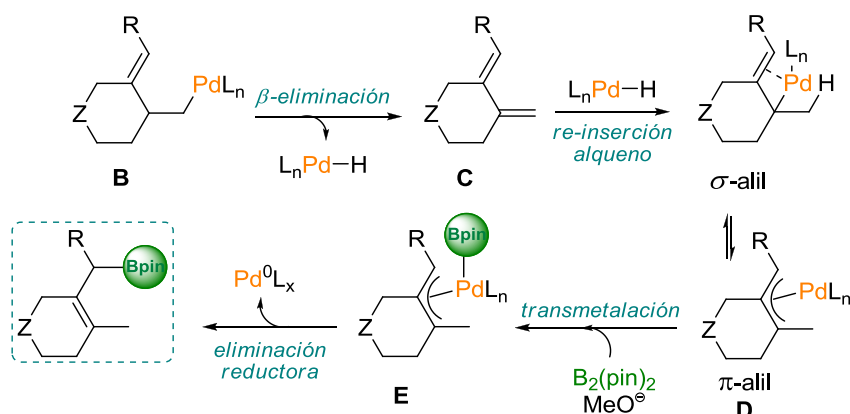
Esquema 121

Teniendo en cuenta los productos obtenidos, se propone el siguiente curso de reacción (**Esquema 122**). La reacción comenzaría con la formación de un hidruro de Pd, a partir de una especie de Pd(0) formada en el medio y de MeOH. Tras lo cual, tendría lugar una inserción 1,2 del alquino en el enlace Pd-H de manera regioselectiva, originando una hidropaladación del triple enlace y formando el intermedio alquénil-Pd **A**. A continuación, una carbociclación por una inserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-C formaría el intermedio de alquil Pd **B**. Finalmente, una transmetalación de **B** con el bis(pinacolato)diboro y una eliminación reductora daría lugar a los alquilboronatos cíclicos **18** y regeneraría la especie catalíticamente activa de Pd(0).



Esquema 122

La formación de los alilboronatos **19** se puede explicar mediante el siguiente mecanismo (**Esquema 123**).



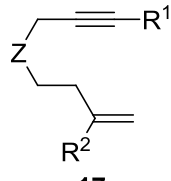
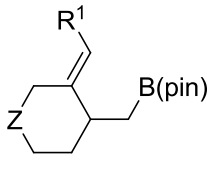
Esquema 123

A partir del intermediario de alquil Pd **B** se puede dar una β -eliminación de hidrógeno, originando el dieno **C** y formando una especie de hidruro de Pd. Tras lo cual, se puede dar una re-inserción 1,2 del alqueno en el enlace Pd-H, formándose el intermediario de π -alilo de Pd **D**. Por último, una transmetalación con el bis(pinacolato)diboro promovida por el metóxido, seguida de una eliminación reductora regioselectiva, conduciría a los alilboronatos **19**, regenerándose el catalizador de Pd(0). De esta manera, la regioselectividad de este proceso sería consecuencia de la viabilidad de las dos posibles eliminaciones reductoras del intermediario de alil-paladio **E**. En los 1,7-eninos propargílicos parece que el proceso de

β -eliminación es más rápido que la transmetalación. Puede ocurrir que con estos sustratos, en la conformación del ciclohexano que adquiere el intermedio **B** (**Esquema 123**), la coordinación del Pd al alqueno formado o a un grupo carbonilo del grupo conector no esté favorecida, teniendo más movilidad para adquirir la disposición espacial requerida en los procesos de β -eliminación.

Para confirmar que los isómeros **19** se originaban a partir de procesos de β -eliminación de hidrógeno, se prepararon dos 1,7-eninos propargílicos, **17i** y **17j**, con un grupo metilo en el carbono interno del alqueno, evitando así dichos procesos de β -eliminación (**Tabla 11**).

Tabla 11

Sustrato	T (°C)	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
 <p>17</p>			 <p>18</p>	
17i R ¹ = R ² = Me Z = C(CO ₂ Me) ₂	50	4	18i	24 ^a
17j R ¹ = R ² = Me Z = NTs	50	22.5	18j	51

^a Se utilizó un 17 mol% de Pd(TFA)₂ y 1.76 equiv de B₂pin₂. Rendimiento aproximado calculado por RMN.

Aunque los rendimientos de los alquilboronatos **18i** y **18j** no aumentaron con respecto a aquellos que no tienen el grupo metilo en el alqueno, **18b** y **18e**, se obtuvieron como compuestos únicos. De esta manera, al eliminar el hidrógeno susceptible de una β -eliminación, se evita la formación de los alilboronatos **19**.

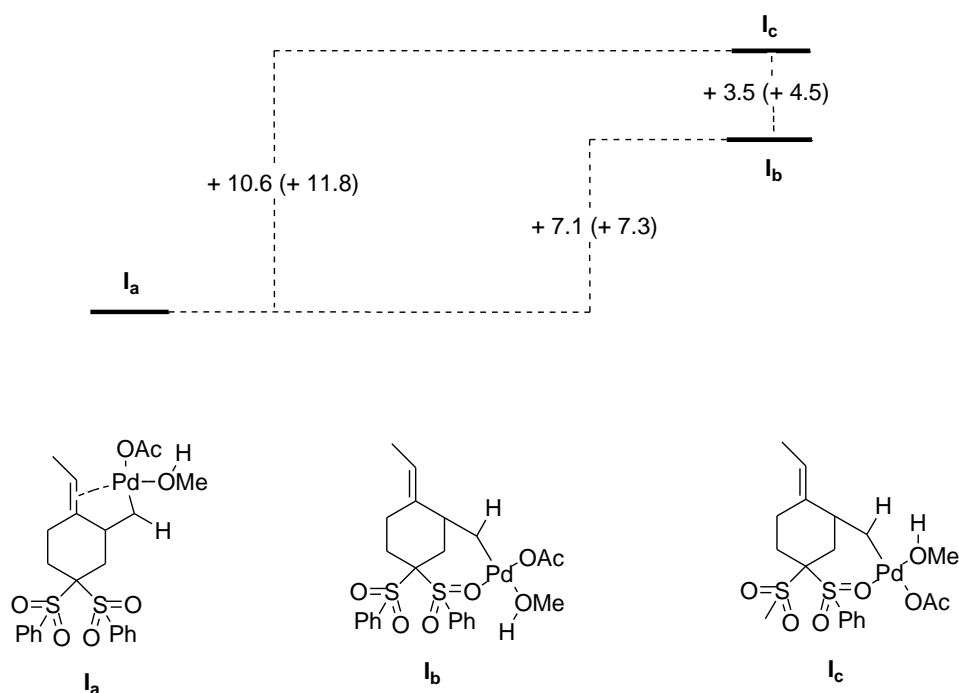
El diferente comportamiento de los 1,7-eninos propargílicos y homo propargílicos en relación a la regioselectividad de la reacción, unido al diferente comportamiento observado para los derivados de malonato y bisulfona, nos llevaron a la hipótesis de que el grupo conector podría tener alguna influencia en la facilidad con la que los intermedios de alquil-Pd pueden sufrir β -eliminación a lo largo del ciclo catalítico. Para comprobar esta hipótesis, se han llevado a cabo cálculos a nivel DFT sobre posibles intermedios de reacción que podrían formarse tras la ciclación, y

previos la transmetalación. Más concretamente, se ha explorado la estabilidad relativa de complejos en los que el grupo conector (malonato o bisulfona) se encontraría coordinado al átomo de Pd. La sustitución del ligando alqueno exocíclico por uno de estos grupos facilitaría la generación de una vacante de coordinación y por lo tanto la β -eliminación.

Se estudiaron tanto complejos de acetato como de trifluoroacetato de Pd y con una molécula de MeOH para completar la esfera de coordinación. También se calcularon los dos posibles isómeros geométricos resultantes de las dos posibles configuraciones a las que da lugar la coordinación de estos ligandos en torno al paladaciclo.

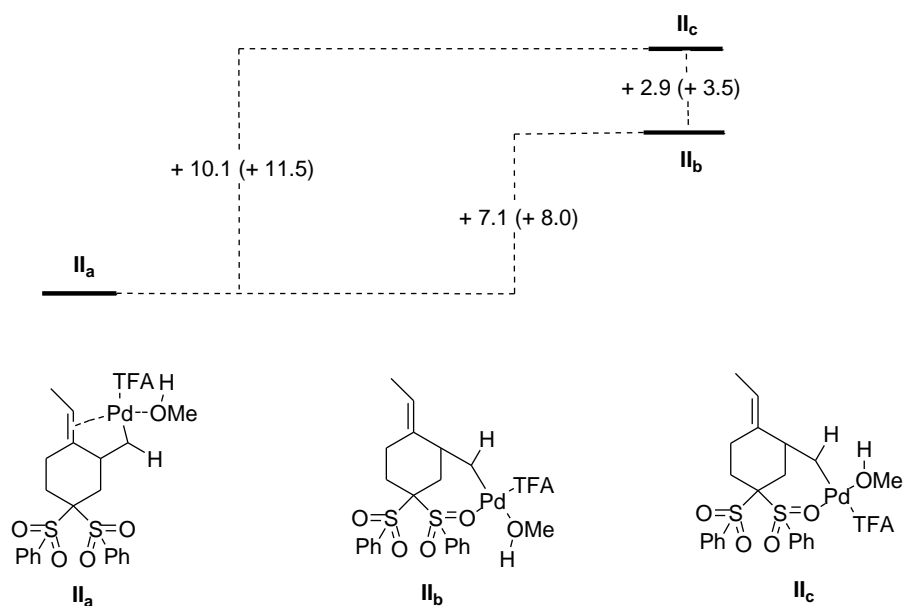
La primera conclusión que se obtiene es que el ligando sulfona no tiene capacidad para desplazar al ligando alqueno, según se deduce de las energías relativas de los complejos. Se recogen los resultados para los derivados homopropargílicos (**Esquema 124** y **Esquema 125**). Se han obtenido resultados similares para los derivados propargílicos, que no se incluyen en esta memoria.

B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,S) LANL2DZ (Pd) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (entre paréntesis, G)



Esquema 124

B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,S,F) LANL2DZ (Pd) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (entre paréntesis, G)

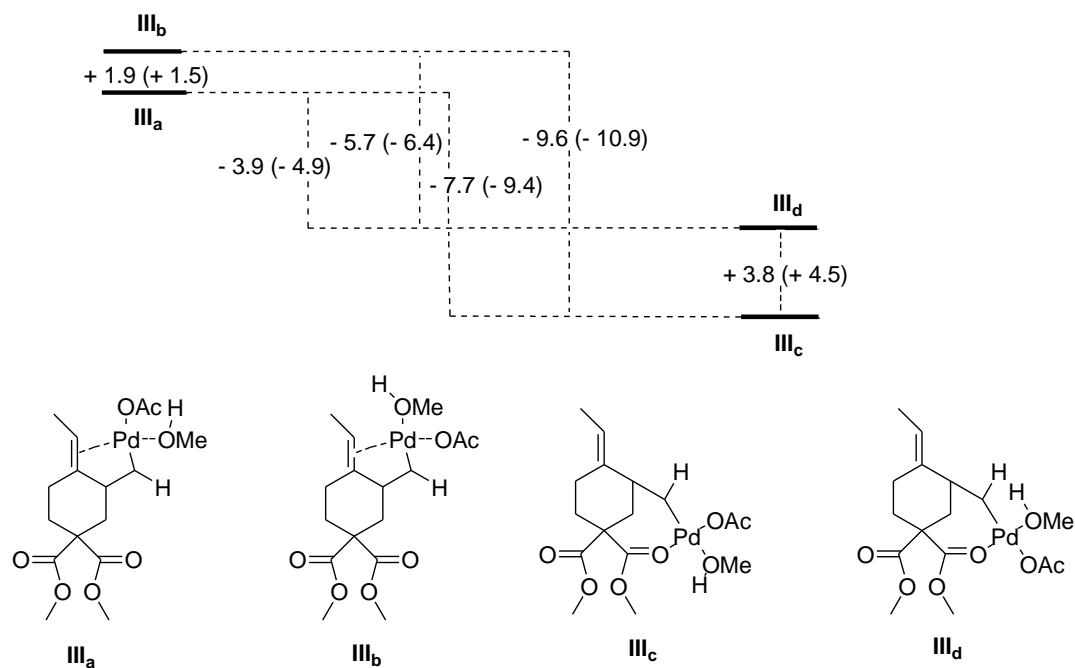


Esquema 125

Por lo tanto, cabe esperar que los derivados **Ia** y **IIa** sean lo suficientemente estables para no sufrir disociación del doble enlace inducida por la coordinación del grupo conector, lo que está de acuerdo con la obtención de un único regioisómero en estas reacciones, ya que no tendría lugar procesos de β-eliminación/reinserción.

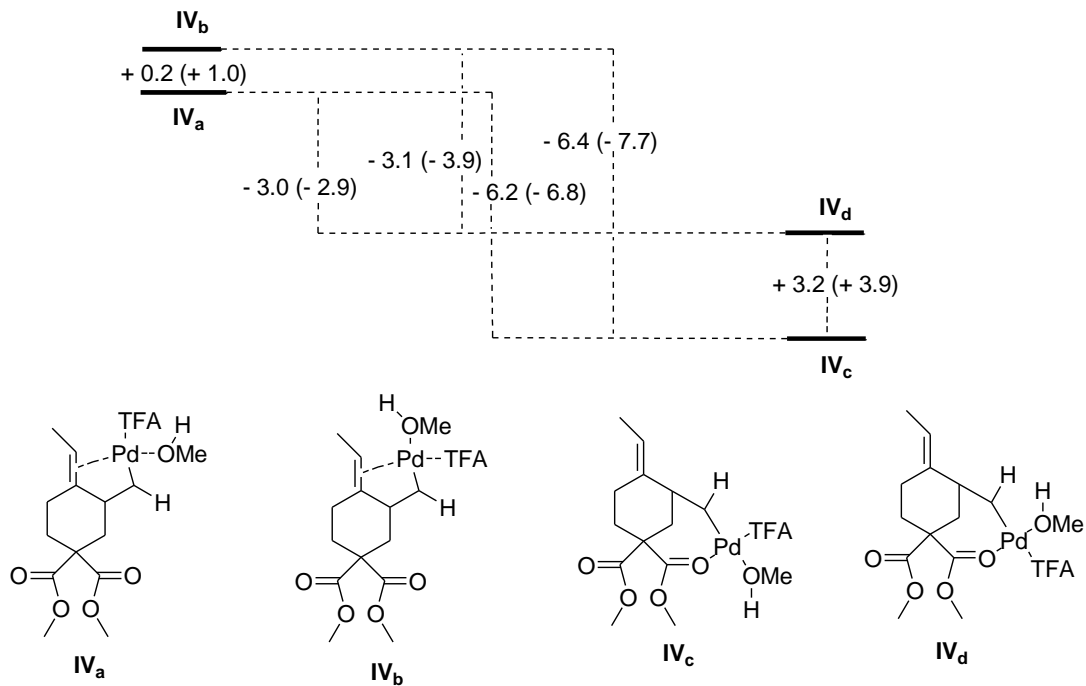
Sin embargo, el estudio de los derivados de malonato conduce a resultados diferentes. Así, la sustitución del ligando alqueno exocíclico por el grupo éster se vuelve favorable termodinámicamente, tanto para los derivados homopropargílicos (**Esquema 126** y **Esquema 127**) como para los propargílicos (**Esquema 128** y **Esquema 129**).

B3LYP/6-31G(d) (C,H,O) LANL2DZ (Pd) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (entre paréntesis, G)



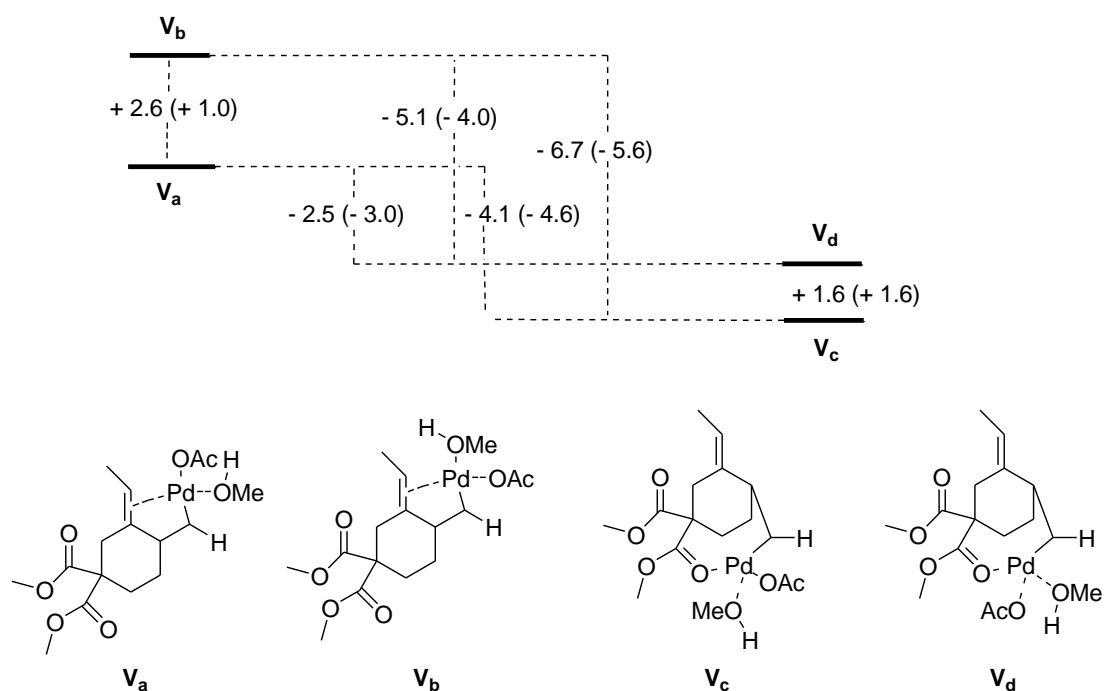
Esquema 126

B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,F) LANL2DZ (Pd) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (entre paréntesis, G)



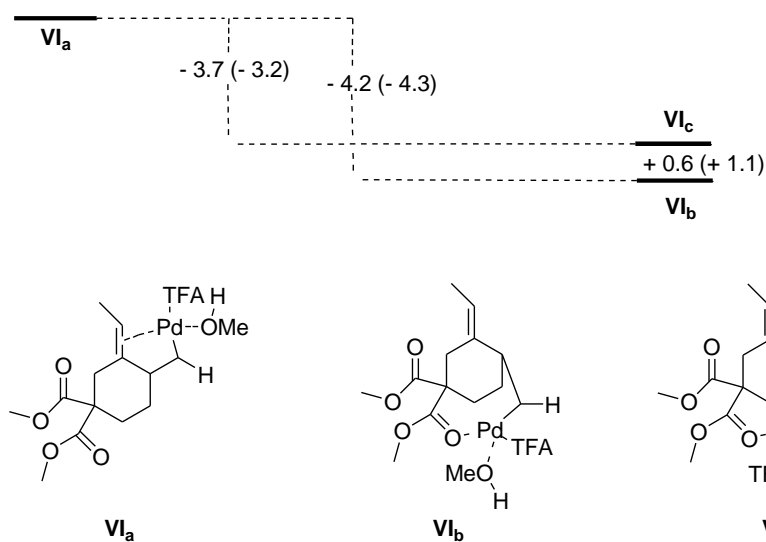
Esquema 127

B3LYP/6-31G(d) (C,H,O) LANL2DZ (Pd) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (entre paréntesis, G)



Esquema 128

B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,F) LANL2DZ (Pd) E + ZPE (kcal mol⁻¹) (entre paréntesis, G)

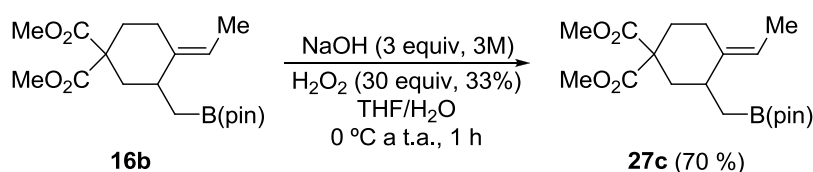


Esquema 129

Como se ve en los esquemas, los complejos con malonato coordinado son más estables que aquellos que poseen el ligando alqueno unido a Pd. A su vez, la diferencia de energía entre los dos tipos de intermedios es mayor en el caso de los derivados homopropargílicos (**Esquema 126** y **Esquema 127**) que en el de los propargílicos

(Esquema 128 y Esquema 129). La sustitución de estos ligandos debe de ser fácil y tener lugar mediante un mecanismo asociativo. Para que se produzca β -eliminación, es necesario que el Pd y el H a eliminar se encuentren en disposición relativa *syn*. Para que se alcance dicha disposición es necesario que ni el alqueno ni el éster se encuentren coordinados, sino que se libere una vacante de coordinación que será ocupada por el átomo de H en posición β al Pd. El intermedio reactivo tendrá por consiguiente una energía mayor que la de los complejos calculados. Asumiendo que los complejos isómeros con diferentes ligandos se encuentren en el equilibrio (dado que la transmetalación debe de ser la etapa limitante) la β -eliminación se verá favorecida en aquellas situaciones en que los intermedios coordinados por alqueno y éster se encuentren más cercanos en energía, ya que la facilidad para alcanzar el estado de partida de la β -eliminación será mayor. Esto explicaría el hecho de que la β -eliminación se dé en mayor proporción en el caso de los sustratos propargílicos frente a los homopropargílicos, y que experimentalmente se refleja en la obtención de mezclas de regiosómeros en el primer caso.

Con el propósito de demostrar la utilidad de los compuestos borilados obtenidos, se ensayaron algunas reacciones de oxidación. El alquilboronato **16b** se sometió a dichas condiciones en disolución acuosa básica y en presencia de un gran exceso de peróxido de hidrógeno (33% w/v),^{98b} obteniéndose el alcohol homoalílico **27c** con buen rendimiento (Esquema 130).

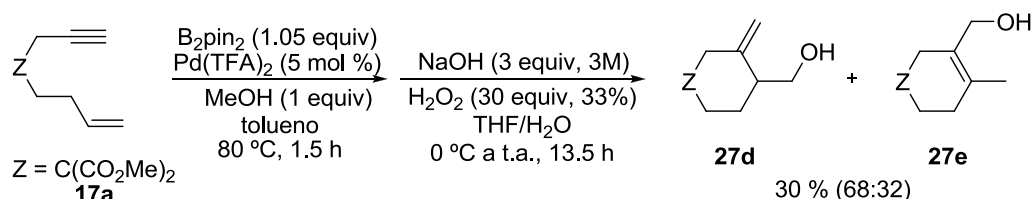


Esquema 130

Asimismo, se llevó a cabo una prueba de oxidación directamente sobre un crudo de reacción, sin aislar previamente el boronato. Para ello, se utilizó el 1,7-enino propargílico **17a** como sustrato. De manera que, en primer lugar se llevó a cabo la reacción de ciclación borilativa, y tras eliminar todo el disolvente, se llevó a cabo la reacción de oxidación sobre el crudo. En este caso, se obtuvo una mezcla de un alcohol

⁹⁸ (b) Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105-111.

alquílico y uno alílico con bajo rendimiento, en una proporción similar a la obtenida para los respectivos boronatos (**Esquema 131**).³⁰⁶



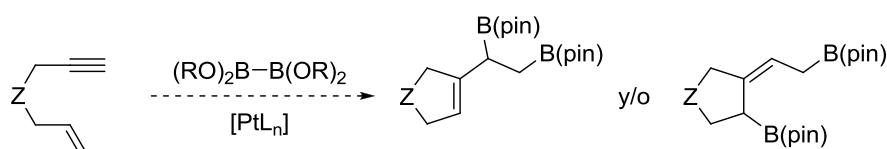
Esquema 131

En resumen, se ha desarrollado la primera carbocilación hidroborilativa de 1,7-eninos. La formación de dos nuevos enlaces C-C y C-B proporciona alquilboronatos y alilboronatos cíclicos de seis miembros en condiciones suaves de reacción con rendimientos de moderados a buenos. Este tipo de reacción tiene lugar con alquinos terminales e internos, con algunas sustituciones en el alqueno y tolera la presencia de algunos grupos funcionales. Es un proceso regioselectivo para los 1,7-eninos homopropargílicos y para los 1,7-eninos propargílicos con sustitución en el carbono interno del alqueno o con bisulfona como grupo conector, y tiene lugar la formación de alquenos con una configuración *E* de manera exclusiva. Además, los boronatos ciclados que se obtienen se pueden funcionalizar mediante reacciones de oxidación.

³⁰⁶ Cuando la ciclación borilativa se llevó a cabo sin oxidar posteriormente, los boronatos **18a** y **19a** se obtuvieron con un 46 % de rendimiento (60:30).

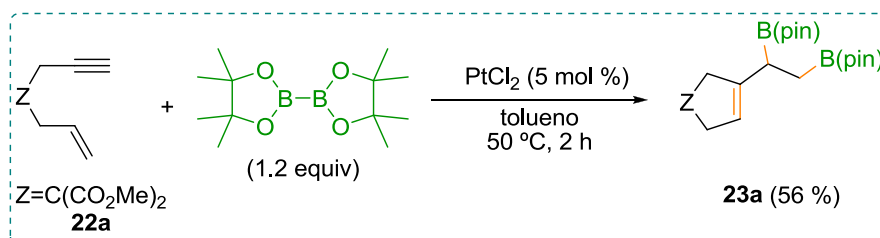
3. Ciclación diborilativa de 1,6-eninos catalizada por platino

Dado que los 1,6-eninos pueden originar dienos cíclicos con facilidad mediante procesos de transposición catalizados por especies de Pt,^{167,307 179-181,308} y en la bibliografía se encuentran ejemplos de diboraciones de dienos catalizadas por Pt,⁷⁷⁻⁸⁰ se decidió llevar a cabo el desarrollo de procesos en cascada que pudiesen dar lugar a compuestos cíclicos difuncionalizados a partir de 1,6-eninos en una sola etapa sintética (**Esquema 132**).



Esquema 132

Para ello, se llevó a cabo un ensayo utilizando bis(pinacolato)diboro como agente borilante y cloruro de platino como catalizador (**Esquema 133**).



Esquema 133

Tal y como esperábamos, se obtuvo el compuesto cíclico de cinco miembros diborilado **23a**, con un rendimiento moderado. En un solo paso sintético, se había conseguido la formación de tres nuevos enlaces, dos enlaces C-C y un enlace C-B.

⁷⁷ Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Comm.* **1996**, 2073-2074.

⁷⁸ Clegg, W.; Johann, T. R. F.; Marder, T. B.; Norman, N. C.; Orpen, A. G.; Peakman, T. M.; Quayle, M. J.; Rice, C. R.; Scott, A. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1431-1438.

⁷⁹ Hong, K.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9102-9108.

⁸⁰ (a) Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9134-9135. (b) Schuster, C. H.; Li, B.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7906-7909. (c) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Ferris, G. E.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 521-524.

¹⁶⁷ Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, 15, 901-903.

¹⁷⁹ Oi, S.; Tsukamoto, I.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Organometallics* **2001**, 20, 3704-3709.

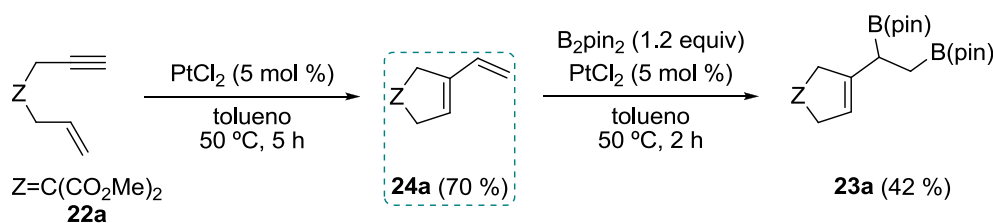
¹⁸⁰ Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6785-6786.

¹⁸¹ Ho-Oh, C.; Youn-Bang, S.; Yun-Rhim, C. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2003**, 24, 887-888.

³⁰⁸ Miyano, Y.; Inoue, H.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8541-8543.

Como se mencionó en el capítulo de *Introducción*, hasta el momento no se han conseguido ciclaciones diborilativas con compuestos de diboro. Debido a la importancia de los resultados obtenidos, se decidió optimizar las condiciones de esta reacción y aplicar dichas condiciones sobre 1,6-eninos diferentemente sustituidos, para conseguir compuestos cíclicos difuncionalizados en una sola etapa sintética con una economía atómica total.

Para intentar esclarecer el mecanismo de formación del diboronato **23a**, se llevó a cabo una prueba en ausencia de B_2pin_2 , y se obtuvo con un buen rendimiento el dieno **24a** (**Esquema 134**). Una vez aislado, se sometió a las condiciones de ciclación diborilativa, obteniéndose el diboronato **23a** con un rendimiento moderado (**Esquema 134**). El rendimiento global de la reacción es de un 29 %, bastante inferior al rendimiento de la reacción en una única etapa sintética.



Esquema 134

El compuesto **24a** debe de formarse por una reacción de transposición (sencilla o doble) catalizada por $Pt(II)$, originando el dieno observado.^{167,309} La formación de **23a** tiene lugar probablemente a través de especies de $Pt(0)$,³¹⁰ el cual debe de formarse en el medio de reacción por reducción con el agente borilante, a través de una doble transmetalación del bis(pinacolato)diboro o de una transmetalación seguida de una eliminación reductora, dando lugar a $ClB(pin)$.³¹¹ La diboración del dieno comenzaría por la adición oxidante del agente borilante al $Pt(0)$, seguida de coordinación del doble enlace exocíclico e inserción 1,2 del alqueno en el enlace $Pt-B$, para finalmente formar el compuesto diborilado **23a** por una eliminación reductora del segundo enlace $Pt-B$,

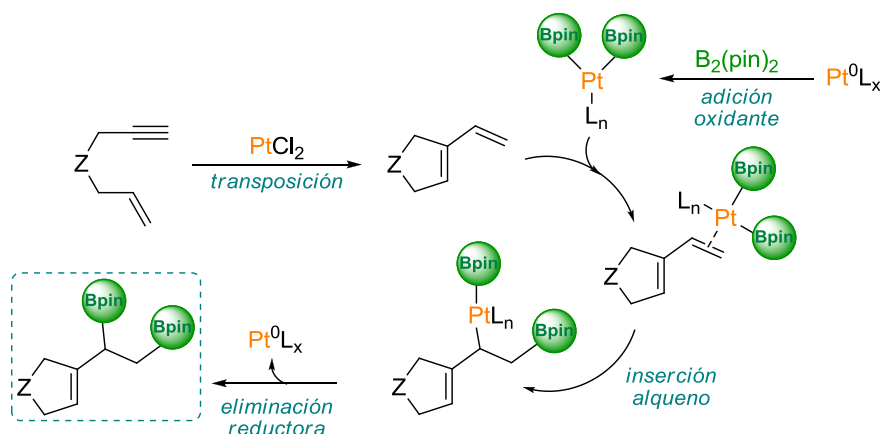
¹⁶⁷ Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, 15, 901-903.

³⁰⁹ Véase el mecanismo de las reacciones de transposición detallado en el **Esquema 40**, pág. 50.

³¹⁰ Se observa la formación de partículas de $Pt(0)$ negro. Cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de B_2pin_2 , no se observa la formación de dichas partículas.

³¹¹ Mann, G.; John, K. D.; Baker, R. T. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2622-2625.

regenerándose la especie de Pt(0) (**Esquema 135**).⁸⁰



Esquema 135

A continuación, se decidió realizar algunos cambios de las condiciones de reacción para optimizarla y mejorar el rendimiento. Para ello, se utilizó como sustrato estándar el 1,6-enino sencillo **22a** y se consideraron distintos factores, como por ejemplo, la fuente de Pt, la cantidad de catalizador, la cantidad de B_2pin_2 , la temperatura y el uso de aditivos.

A la hora de modificar la fuente de Pt, se tuvieron en cuenta los ensayos realizados por el grupo de Murai para estas reacciones de transposición.¹⁶⁷ De esta manera, no se utilizaron $Pt(PPh_3)_2Cl_2$, $Pt(cod)Cl_2$, PtI_2 ni $Pt(SPh)_2$, debido a que no presentan actividad catalítica en la reacción de transposición. Sin embargo, se realizaron ensayos utilizando otros catalizadores de Pt, tales como $Pt(Et_2S)_2Cl_2$, $Pt(MeCN)_2Cl_2$, y $Pt(dba)_3$, con los cuales se consumió por completo el sustrato pero no se observó el producto diborilado, dando lugar a una mezcla compleja de productos no identificados. Asimismo, se utilizaron $Pt(NH_3)_2Cl_2$, el cual presentó una ausencia total de reactividad y $Pt(acac)_2$, con el que se obtuvo el producto de diboración del alquino **25a** con un 22 % de rendimiento (**Figura 23**).³¹² Con este catalizador, la diboración del alquino es más rápida que la transposición, lo que sugiere una formación más fácil de complejos de Pt(0).

⁸⁰ (a) Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9134-9135. (b) Schuster, C. H.; Li, B.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7906-7909. (c) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Ferris, G. E.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 521-524.

¹⁶⁷ Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901-903.

³¹² Para consultar las condiciones de reacción, véase *Parte Experimental*.

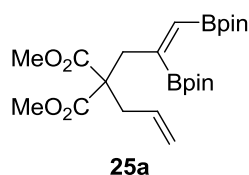


Figura 23

Los aumentos en la carga catalítica, la cantidad de agente borilante o de la temperatura originaron una menor selectividad en la reacción, dando lugar a una disminución en el rendimiento del producto diborilado **23a**.³¹³ Además, se llevaron a cabo algunas pruebas utilizando como agente borilante el bis(catecolato)diboro, pero en este caso tampoco se mejoraron los resultados.

En el mecanismo propuesto se ha considerado que las especies catalíticas que están presentes en la reacción son Pt(II) y Pt(0). En principio, no se puede descartar que la reacción de diboración implique un ciclo catalítico de especies de Pt(II)-Pt(IV), a pesar de que se observa la formación de Pt(0) metálico a lo largo de la reacción. La precipitación de Pt(0) disminuiría la carga catalítica de especies activas en el caso de que se tratase de un ciclo catalítico Pt(II)-Pt(IV). Para mantener en el medio de reacción las especies de Pt(II) o de Pt(IV) si este fuese el caso, se realizó un ensayo en el que se adicionó un agente oxidante, el (diacetoxiyodo)benceno (PIDA), pero tras 23 horas de reacción sólo se observó por ¹H-RMN el producto de transposición **24a**.³¹⁴ Este hecho, podría sugerir que el mecanismo propuesto es el correcto, de manera que al no haber en el medio Pt(0) por la presencia del agente oxidante, no se puede producir la diboración del dieno formado.

Dado que las variaciones en las condiciones de reacción no mejoraron el rendimiento de la misma, se llevó a cabo la preparación de 1,6-eninos diferentemente sustituidos, con el fin de encontrar sustratos más adecuados para este tipo de reacción. Para ello, se modificó la naturaleza de las insaturaciones, preparándose así eninos con alquinos y alquenos terminales e internos. Además, se prepararon 1,6-eninos con distintos grupos conectores (Z) y distintas sustituciones en las cadenas alquílicas para estudiar la influencia de estas sustituciones en la estabilidad de los

³¹³ Se formaron subproductos no deseados debido a procesos secundarios.

³¹⁴ Prasad, B. A. B.; Yoshimoto, F. K.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12468-12469.

compuestos finales. Por último, se prepararon varios 1,7-eninos con el fin de obtener compuestos cíclicos de 6 miembros (**Figura 24**).

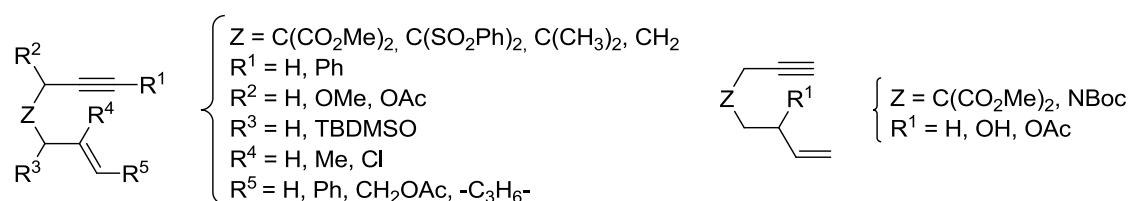
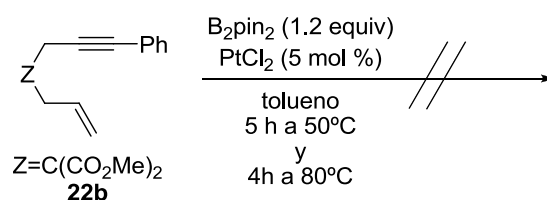


Figura 24

Cuando se aplicaron las condiciones de ciclación diborilativa a un 1,6-enino con el alquino interno, **22b**, se obtuvo una mezcla compleja de compuestos en la que no se pudo identificar los productos deseados (**Esquema 136**). Este hecho concuerda con los resultados obtenidos por Murai, ya que al utilizar eninos con alquinos internos, se forman mezclas de isómeros correspondientes a los productos de transposición sencilla y transposición doble.¹⁶⁷ Por lo que se decidió utilizar en adelante 1,6-eninos con alquinos terminales.



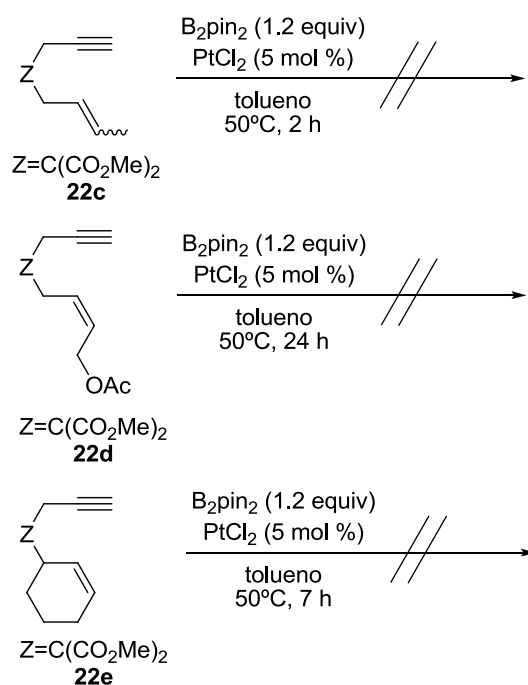
Esquema 136

Como ya se mencionó anteriormente, se prepararon 1,6-eninos con distintas sustituciones en el alqueno. Se preparó el sustrato **22c**, con un metilo en el carbono terminal del alqueno. Al aplicarle las condiciones de reacción, se obtiene una mezcla compleja de productos que no se pudieron identificar.³¹⁵ Con los 1,6-eninos **22d** y **22e**³¹⁶ sucedió lo mismo. La conversión del sustrato en ambos casos fue total, pero la reacción no es selectiva, originando mezclas complejas de compuestos que no fueron identificados (**Esquema 137**).

¹⁶⁷ Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901-903.

³¹⁵ No se detectó el ión molecular del diboronato cíclico esperado ni el del producto de transposición por análisis de GC-ESI⁺ de las distintas fracciones columnadas del crudo de reacción.

³¹⁶ Se detectó el ión molecular [M+H]⁺ del diboronato bicíclico esperado por análisis de GC-ESI⁺ de una de las fracciones columnadas, pero el rendimiento calculado por 1H-RMN es de un 9 % aproximadamente.



Esquema 137

Tras llevar a cabo la reacción con los eninos **22f** y **22g**, se obtuvieron como productos mayoritarios los de diboración del alquino **25f** y **25g** (Tabla 12).

Tabla 12

Sustrato	T (°C)	t (h)	Producto	Rendimiento (%)
<p>$\text{Z}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ 22</p>			<p>25</p>	
22f $\text{R}^1 = \text{Cl}$ $\text{R}^2 = \text{H}$	50	17	25f	57 ^a
22g $\text{R}^1 = \text{H}$ $\text{R}^2 = \text{Ph}$	3 h a 50 °C y 20 h a 70 °C		25g	14 ^b

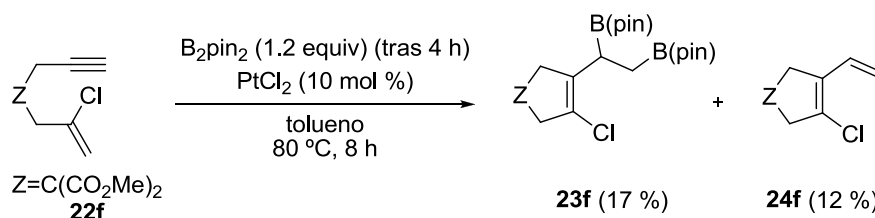
^a Se utilizó un 10 mol % de PtCl_2 .

^b Se obtuvo adicionalmente el producto de transposición **24g** con un 6 % de rendimiento.

Aparentemente, la reacción de diboración del alquino es más rápida que la reacción de transposición en el caso de estos dos sustratos. Por ello, se decidió llevar a

cabo la reacción en ausencia del agente borilante y realizar una adición posterior del mismo una vez formado el producto de transposición.

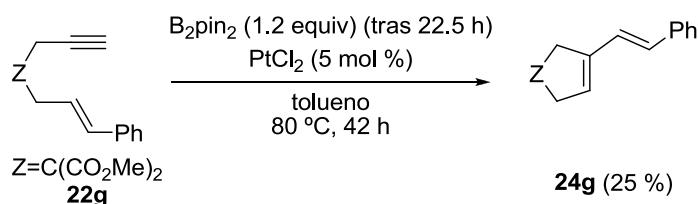
De esta manera, al llevar a cabo la reacción sobre el 1,6-enino **22f** con una adición posterior de B_2pin_2 , se obtuvieron el producto de ciclación diborilativa **23f** y el producto de transposición **24f**, aunque con rendimientos bajos (**Esquema 138**).³¹⁷



Esquema 138

Para intentar completar la diboración del producto de transposición, se aumentó el tiempo de reacción a 47 horas, adicionando el agente borilante tras 24 horas, pero se obtuvo el dieno **24f** con el mismo rendimiento y el rendimiento del diboronato **23f** disminuyó hasta un 9%. Puede ocurrir que la especie de $Pt(0)$ catalíticamente activa en el proceso de diboración se degrade por la presencia del átomo de cloro en el sustrato, por lo que dicho proceso no llega a completarse.

En el caso del enino **22g**, cuando se adicionó posteriormente el B_2pin_2 no se observó la presencia del producto de ciclación diborilativa esperado, sólo se pudo aislar el producto de transposición **24g** con un bajo rendimiento (**Esquema 139**).³¹⁸

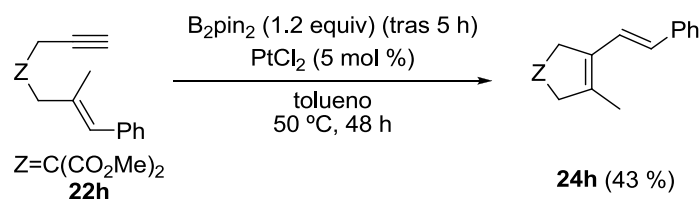


Esquema 139

³¹⁷ Rendimientos aproximados. Los productos **23f** y **24f** se obtuvieron con trazas de otros productos no identificados (Ver *Parte experimental*).

³¹⁸ Rendimiento aproximado. El producto **24g** se obtuvo con trazas de otro producto no identificado (Ver *Parte experimental*).

Tampoco se observa el producto de ciclación diborilativa con el enino **22h**, y al igual que ocurría con el 1,6-enino **22g**, sólo se pudo aislar el producto de transposición **24h** (Esquema 140).³¹⁹



Esquema 140

Murai consiguió los productos de transposición a partir de los eninos **22g** y **22h** con un buen rendimiento,¹⁶⁷ lo que sugiere que los problemas surgen en la etapa de diboración. En los ejemplos descritos en la bibliografía de reacciones de 1,2-diboración de 1,3-dienos catalizadas por Pt(0), solamente se utilizan dienos terminales como sustratos.^{80c,320} Asimismo, las reacciones de diboración de alquenos con Pt(0) también se dan sobre alquenos terminales.^{80a} Smith III encontró que la reacción de diboración sobre algunos alquenos internos originaba mezclas complejas de productos,³²¹ y justificó este hecho mediante procesos de β -eliminación de hidrógeno competitivos a la reacción de diboración. En el caso de los dienos **24g** y **24h**, no poseen hidrógenos que puedan β -eliminar. Ya que con complejos de Rh(II)^{73a} y de Pd(II)³²² se dan reacciones de diboración de alquenos sustituidos, lo que podría ocurrir es que en las diboraciones catalizadas por Pt(0) con los dienos **24g** y **24h**, las sustituciones en el alqueno exocíclico originan un mayor impedimento estérico, desfavoreciendo dicha diboración 1,2 y dando lugar a otros procesos.

Por lo tanto, se decidió preparar sustratos que originasen 1,3-dienos con el doble enlace exocíclico terminal. Para ello, se prepararon los sustratos **22i-22l**, los

⁷³ (a) Morgan, J. B.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702-8703.

⁸⁰ (a) Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9134-9135. (c) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Ferris, G. E.; Morken, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 521-524.

¹⁶⁷ Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901-903.

³¹⁹ Rendimiento calculado por ¹H-RMN: 63 %.

³²⁰ Ishiyama, T.; Yamamoto, M.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **1997**, 689-690.

³²¹ Iverson, C. N.; Smith III, M. R. *Organometallics* **1997**, *16*, 2757-2759.

³²² Lillo, V.; Mas-Marzá, E.; Segarra, A. M.; Carbó, J. J.; Bo, C.; Peris, E.; Fernández, E. *Chem. Commun.* **2007**, 3380-3382. (b) Penno, D.; Lillo, V.; Koshevoy, I. O.; Sanaú, M.; Ubeda, M. A.; Lahuerta, P.; Fernández, E. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10648-10655.

cuales poseen alquinos terminales y no poseen sustitución en el carbono terminal del alqueno, aunque sí poseen sustituciones en las cadenas alquílicas y modificaciones en los grupos conectores de las cadenas alquílicas que contienen las insaturaciones (**Figura 25**).

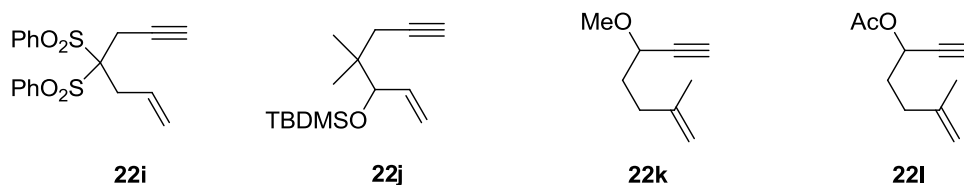
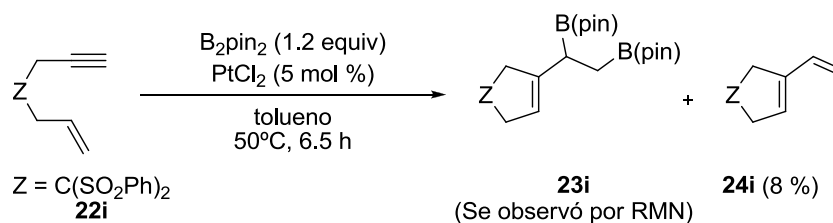


Figura 25

De esta manera, se llevó a cabo la reacción con el 1,6-enino **22i**, en el que se modificó el grupo conector de malonato de dimetilo por una bisulfona (**Esquema 141**). En este ensayo, solamente se pudo aislar el producto de transposición **24i** con muy bajo rendimiento.³²³



Esquema 141

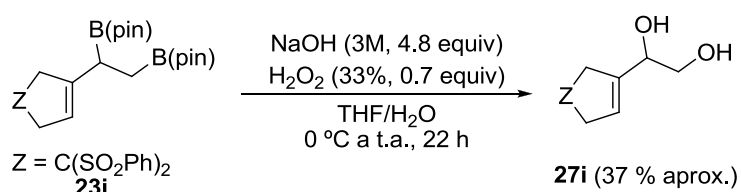
El espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción permitió detectar algunas señales que podrían corresponder al producto de ciclación diborilativa **23i**. Lamentablemente, al purificar la mezcla mediante cromatografía en columna en sílica gel, en todas las fracciones columnadas se observó un compuesto que no se había observado anteriormente. Parece que el producto diborilado o algún otro subproducto de reacción se descompone durante la purificación.

Para poder llevar a cabo la purificación sin inconvenientes, se decidió aplicar las condiciones de oxidación^{73a} a una de las fracciones aisladas del compuesto que parecía ser el producto de ciclación diborilativa **23i**, para ver si se podía aislar su

⁷³ (a) Morgan, J. B.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8702-8703.

³²³ Rendimiento aproximado calculado por RMN, porque se aísla con trazas de un compuesto no identificado.

correspondiente diol **27i** puro, pero las señales del producto de descomposición se observaron también en las fracciones columnadas del crudo de oxidación, y la reacción de oxidación se dio con bajo rendimiento (37 % aprox.) por lo que no se pudo llevar a cabo una caracterización completa (**Esquema 142**).



Esquema 142

Se realizaron algunos ensayos para intentar mejorar las condiciones de reacción y conseguir aislar el posible compuesto diborilado **23i** o su correspondiente diol **27i**. Para ello, en distintos ensayos se probó a aumentar el tiempo de reacción, la temperatura o la carga catalítica para intentar completar la diboración del dieno, pero se observó por RMN la aparición de otros subproductos. Solamente se pudieron identificar las señales del producto de transposición **24i** y en ningún caso se observaron las señales del posible compuesto **23i**. Asimismo, se llevó a cabo la reacción con una adición posterior de B_2pin_2 al completarse la conversión total del sustrato en el dieno, pero en este caso tampoco se pudo observar la formación del compuesto **23i** por RMN. Además, se realizaron algunos ensayos utilizando otro disolvente, como el acetonitrilo, que es coordinante, o con la adición de ligandos fosfina (PPh_3) para intentar estabilizar la formación del Pt(0) que se forma en el medio. Sin embargo, en ambos casos se observó que seguía quedando en el medio el enino **22i** y la reacción no se completaba. Parece que en estas condiciones, se pueden estar formando en el medio de reacción especies de $\text{Pt(MeCN)}_2\text{Cl}_2$ y $\text{Pt(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$,³²⁴ que estarían inhibiendo la formación del producto de transposición. Para evitar la formación de otras especies de Pt(II) , se realizó un ensayo en el cual se añadió la PPh_3 una vez formado el producto de transposición **24i**, pero en este caso solamente se pudieron observar señales de trazas del posible compuesto **23i** por RMN, siendo el espectro del crudo en general bastante complejo.

³²⁴ Se observó la formación de un sólido amarillento en ambos casos

Además, se realizó un ensayo en el cual a una fracción aislada del dieno **24i**³²⁵ se le aplicaron las condiciones de ciclación diborilativa. Después de 18 horas, la reacción se había completado por lo que se realizó una oxidación al crudo de reacción directamente,^{73a} pero tras intentar purificar la mezcla, se obtuvo el diol **27i** en muy bajo rendimiento (9 % aprox.) junto con las impurezas que no se pudieron separar del producto de descomposición. Se recolumnó una de las fracciones más puras, pero no se consiguió separar de la impureza.

Aunque está descrita en la bibliografía la reacción de transposición catalizada por PtCl₂ sobre el sustrato **22i** con alto rendimiento,¹⁸⁰ en estas condiciones de reacción el dieno debe sufrir descomposición.

Con los sustratos **22j**, **22k** y **22l** se decidió llevar a cabo la reacción de ciclación borilativa con una adición posterior del agente borilante, ya que tras realizar algunas pruebas con la adición simultánea de todos los reactivos, se originaron mezclas complejas de compuestos y no se pudo comprobar la formación de los productos de los transposición (**Esquema 143**). Aún así, con los eninos **22j** y **22k**³²⁶ se obtuvieron mezclas complejas de compuestos en las que no se observó la presencia de los diboronatos esperados ni los productos de transposición. En el caso del enino **22l**, se pudo detectar por ¹H-RMN del crudo de reacción el producto de transposición **24l**,³²⁷ pero la mezcla de reacción resultó ser muy compleja para poder purificarla o analizarla. En general, estos sustratos son algo volátiles, dificultando el proceso de purificación de los crudos de reacción y el análisis de las mezclas de los compuestos obtenidos.

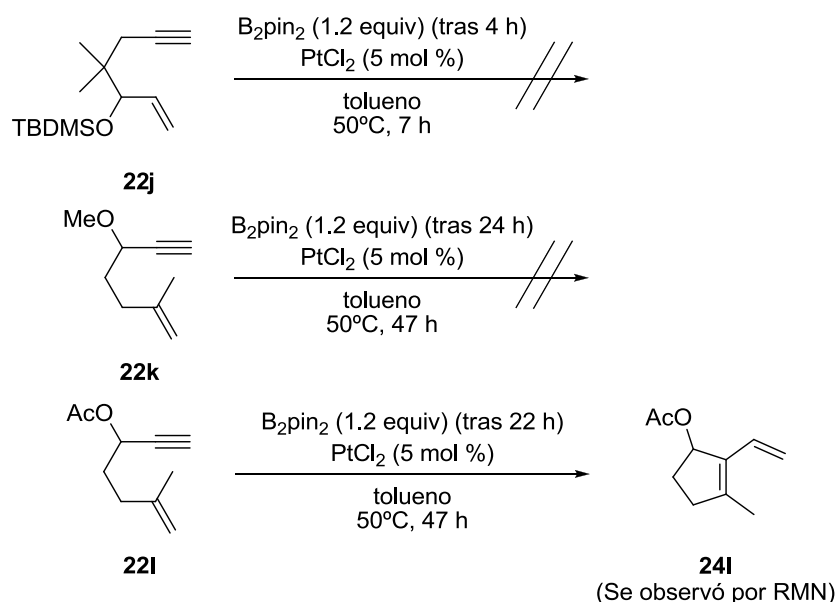
⁷³ (a) Morgan, J. B.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702-8703.

¹⁸⁰ Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6785-6786.

³²⁵ El compuesto **24i** se aisló con trazas de la impureza de descomposición.

³²⁶ El producto de transposición se podría haber formado pero al igual que el sustrato, éste sería volátil y se pudo eliminar del crudo de reacción al eliminar el tolueno de la reacción, a pesar de que se llevó a cabo con cuidado.

³²⁷ El dieno **24l** se preparó posteriormente mediante un ensayo en ausencia de B₂pin₂ (Ver *Parte Experimental*).

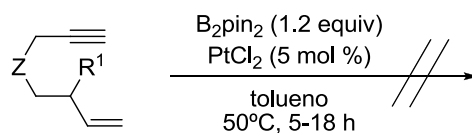


Esquema 143

Ya que el 1,6-enino **22j** posee un grupo sililéter en posición alílica, puede participar en reacciones de adición oxidante en presencia de Pt, dando lugar a otros procesos secundarios y dificultando la reacción de transposición o la diboración, en el caso de que se forme el dieno.³²⁸ Con estos tres eninos, parece que la etapa de transposición no es selectiva, ya que antes de añadir el agente borilante se pudo observar por placa de TLC la formación de distintos compuestos en proporciones similares. En estos casos, se podrían estar dando procesos competitivos de ciclación o isomerización catalizados por el Pt(II) presente en el medio.

Como ya se mencionó anteriormente, también se utilizaron 1,7-eninos como sustratos a los que se aplicaron las condiciones de reacción, para intentar sintetizar compuestos diborilados cíclicos de seis miembros, pero en todos los casos se obtuvo una mezcla compleja de compuestos que no fueron identificados (**Esquema 144**).

³²⁸ (a) Ishiyama, T.; Ahiko, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6889-6892. (b) Trudeau, S.; Morgan, J. B.; Shrestha, M.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9538-9544



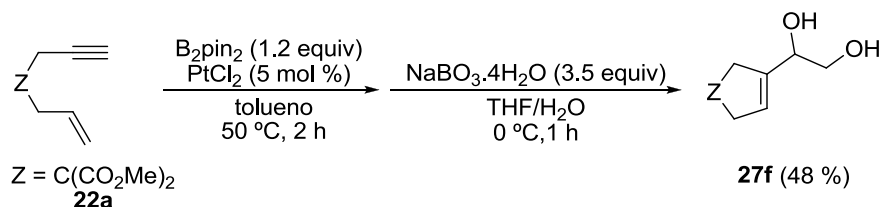
17a Z = C(CO₂Me)₂; R¹ = H

17h Z = NBoc; R¹ = OAc

17k Z = NBoc; R¹ = OH

Esquema 144

Al mismo tiempo que se realizaron estas pruebas, se intentó llevar a cabo la funcionalización del compuesto **23a**. Para ello, se realizó un estudio de optimización de las condiciones de oxidación para conseguir el diol **27f**. Se llevaron a cabo diversos ensayos con las condiciones clásicas de oxidación con NaOH y H₂O₂,^{73a} y también se utilizaron oxidantes leves como el N-óxido de trimetilamina anhidra¹⁰² y el perborato de sodio.¹⁰⁴ Con este último, se consiguieron los mejores rendimientos de tal manera que se pudo aislar el diol **27f** con un rendimiento global de 48 % en las condiciones que se muestran en el **Esquema 145**.



Esquema 145

En resumen, aunque los resultados obtenidos en esta última sección no son numerosos, son satisfactorios ya que se trata de la primera reacción de ciclación diborilativa conocida. Es cierto que se trata del acoplamiento en cascada de dos reacciones conocidas, pero el proceso global es altamente átomo económico, generando alil- y homoalilboronatos cíclicos de cinco miembros en una sola operación sintética, en la que se generan cuatro nuevos enlaces, dos enlaces C-C y dos C-B. Además, se ha podido realizar la oxidación de uno de los diboronatos cíclicos con un rendimiento moderado. Debido al alto interés sintético, este trabajo continuará siendo estudiado en nuestro grupo de investigación.

⁷³ (a) Morgan, J. B.; Miller, S. P.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8702-8703.

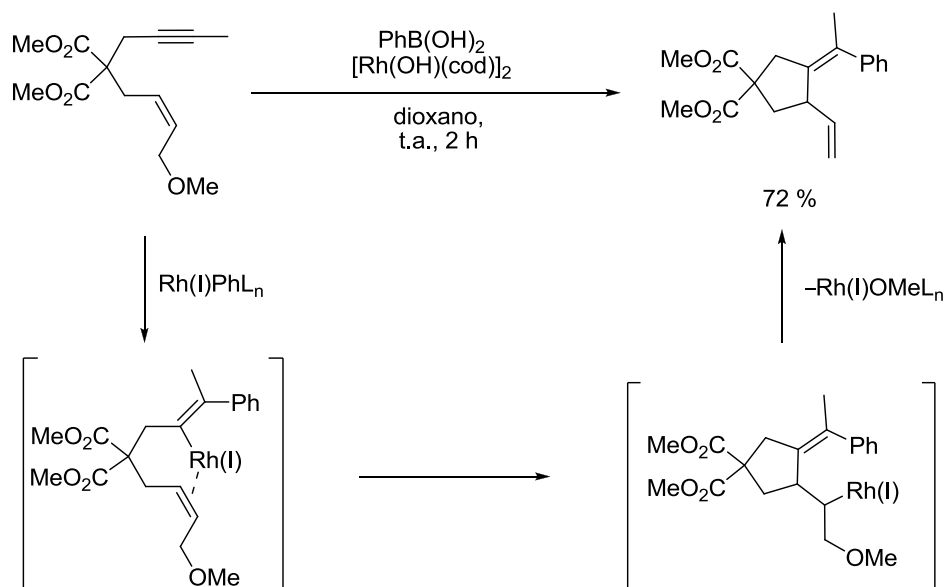
¹⁰² Kabalka, G. W.; Hedgecock, H. C., Jr. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1776-1779.

¹⁰⁴ Matteson, D. S.; Moody, R. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1091-1095.

4. Intentos de preparación de alquenilboronatos

Alternativamente a la preparación de alquilboronatos mediante reacciones de ciclación borilativa catalizada por Pd sobre 1,6-eninos, se intentó desarrollar una nueva metodología de síntesis de alquenilboronatos a partir de los mismos sustratos mediante la utilización de otros metales de transición como catalizadores.

Como ya se ha mencionado anteriormente, las reacciones de ciclación borilativa catalizada por Pd comienzan con una hidrometalación del alquino. Murakami publicó recientemente reacciones de ciclación arilativa de eninos catalizada por especies de Rh(I),^{205a} en las que la reacción comienza con una transmetalación de Rh(I) con un ácido arilborónico, dándose una inserción 1,2 del alquino a la especie de Ar-Rh(I) formada. En este proceso, el ciclo catalítico se completa mediante un proceso de β -eliminación de alcóxido que regenera una especie de Rh(I) capaz de favorecer la transmetalación en el ciclo posterior (**Esquema 146**).



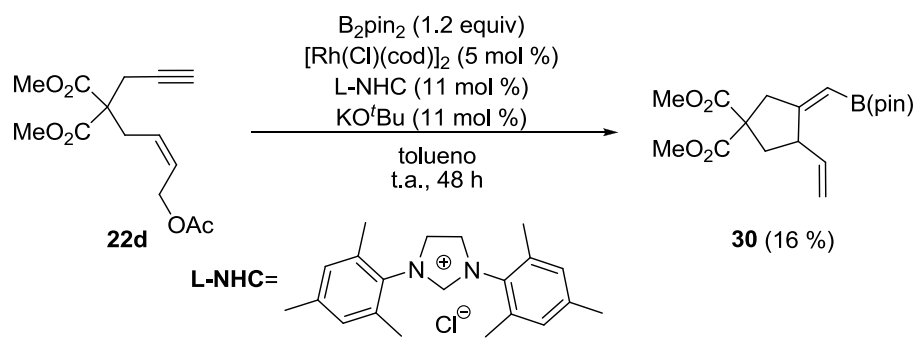
Esquema 146

Basándonos en estos resultados, pensamos que se podría desarrollar un nuevo método de preparación de alquenilboronatos cíclicos utilizando Rh como catalizador, y en el que el nucleófilo sería un reactivo de diboro que transferiría uno de los grupos

²⁰⁵ (a) Miura, T.; Shimada, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1094-1095.

borilo por transmetalación en las primeras etapas de la reacción. Además, se ha publicado la preparación de alquenilboronatos similares usando especies catiónicas de Rh como catalizadores.²⁸²

De esta manera, se llevaron a cabo varios ensayos sobre distintos 1,6-eninos en las condiciones optimizadas por Murakami. Sin embargo, los mejores resultados se obtuvieron utilizando como sustrato el enino **22d** en las condiciones que aparecen en el **Esquema 147**, obteniéndose el compuesto **30** con sólo un 16 % de rendimiento. El compuesto **30** pierde el grupo acetato, posiblemente porque en la última etapa de la reacción se da una β -eliminación de dicho grupo.



Esquema 147

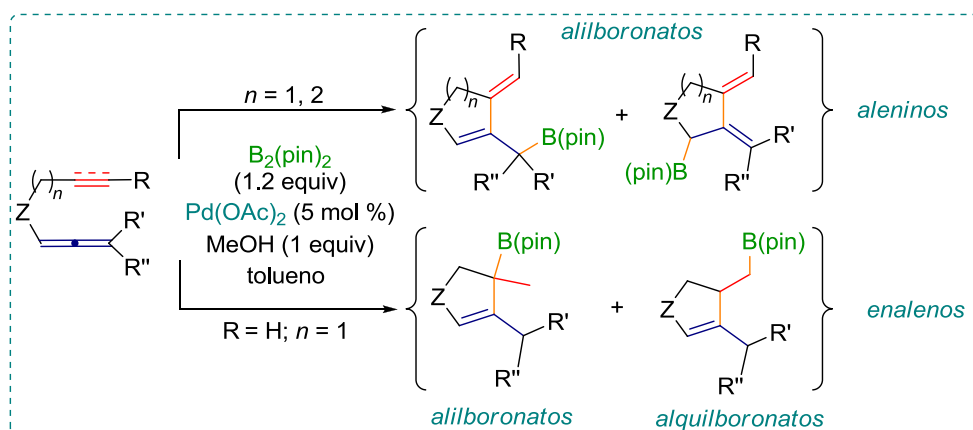
Desafortunadamente, todas las modificaciones en las condiciones de reacción que se hicieron para intentar aumentar el rendimiento de la misma, como por ejemplo la utilización de otros catalizadores, el uso de distintos ligandos o aditivos, distintos disolventes y otros agentes borilantes, no originaron unos resultados mejores. Probablemente el catalizador se inactiva después de varios ciclos catalíticos, ya que la utilización de una cantidad mayor de catalizador dió lugar a los mismos resultados.

²⁸² Kinder, R. E.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1967-1969.

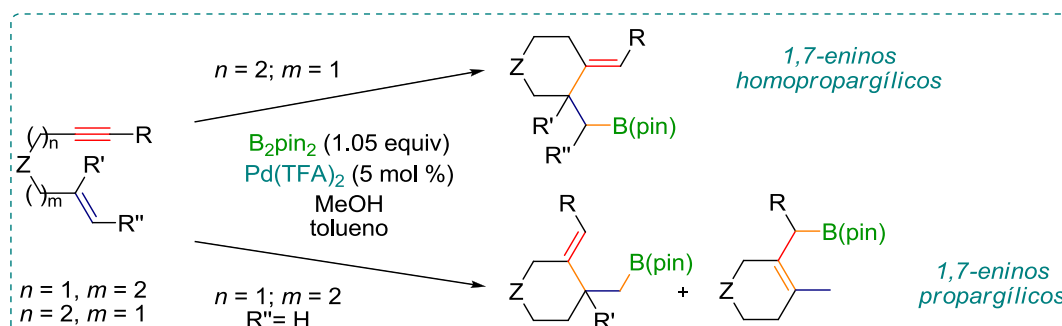
CONCLUSIONES

Se ha conseguido desarrollar y estudiar una novedosa reacción de ciclación borilativa catalizada por Pd que aplicada a distintas especies poliinsaturadas como aleninos, enalenos y 1,7-eninos, proporciona alquil- y alilboronatos cíclicos mediante la formación de dos nuevos enlaces, uno C-C y uno C-B, en una sola operación sintética.

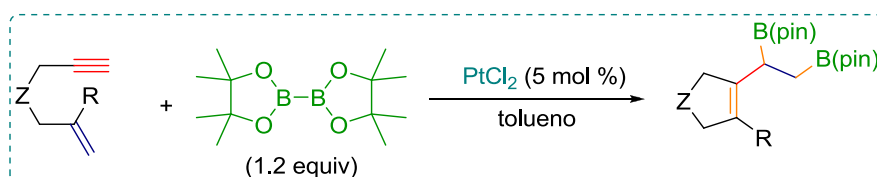
En el caso de 1,5- y 1,6-aleninos y 1,5-enalenos, la reacción se lleva a cabo en condiciones suaves y presenta compatibilidad con diferentes modelos de sustitución tanto en las insaturaciones como en el grupo conector. La diferente reactividad relativa que exhiben los fragmentos alquino, aleno y alqueno en estos procesos de hidropaladación, permite la preparación de boronatos estructuralmente diversos.



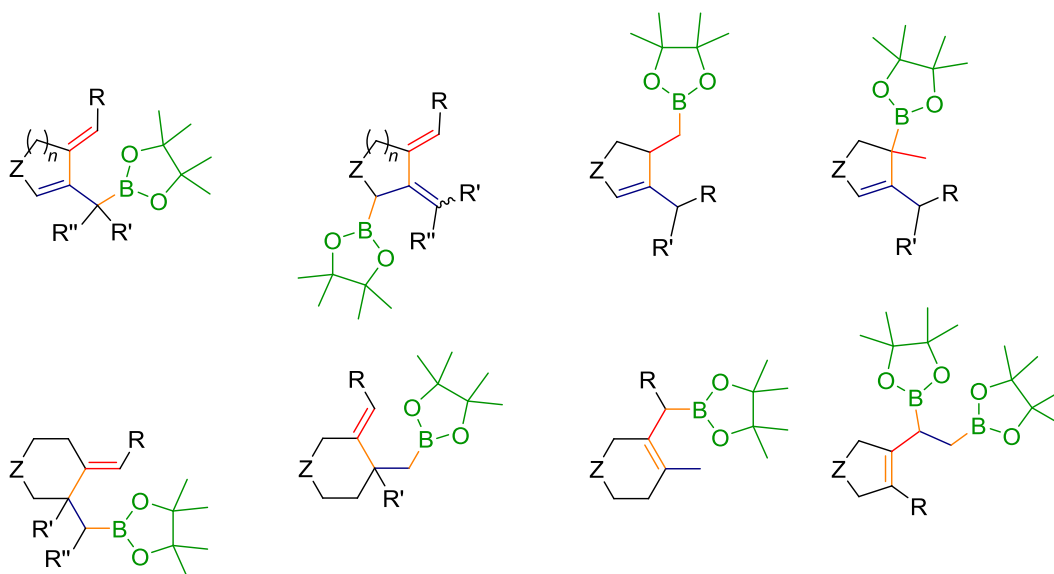
Además, se ha desarrollado la primera carbociclación hidroborilativa conocida para 1,7-eninos, con la que se obtienen boronatos cíclicos de seis miembros en condiciones suaves. Se observa, también en este caso, compatibilidad con algunos modelos de sustitución en las insaturaciones y en el grupo conector.



Asimismo, se ha comenzado el estudio de una original reacción de ciclación diborilativa catalizada por Pt sobre 1,6-eninos. Este proceso, que mediante una reorganización, da lugar a la formación de un ciclo y dos enlaces C-B en una sola etapa. La posibilidad de introducir una doble funcionalización en los productos finales, junto con el hecho de desarrollar un proceso que transcurre con mayor economía atómica, convierte esta metodología en un procedimiento de alto interés sintético, sobre el que se continuarán realizando estudios.



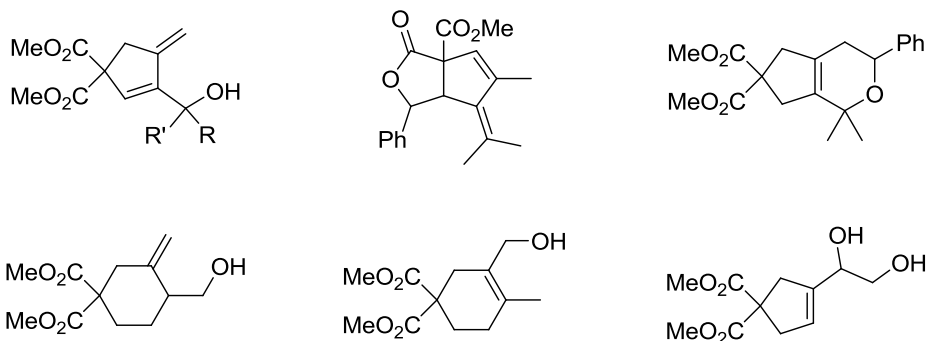
En definitiva, gracias a estas reacciones se ha conseguido la preparación de una gran variedad de nuevos alil- y alquilboronatos de cierta complejidad estructural en su mayoría con rendimientos de moderados a buenos, utilizando baja carga catalítica, un agente borilante barato y en ausencia de ligandos y de reactivos altamente nucleofílicos o básicos.



En el trabajo anterior, se demostró que con la metodología de ciclación borilativa sobre 1,6-eninos la formación de los nuevos centros estereogénicos transcurría de manera estereoespecífica. En este estudio se observa, además, que se

trata de procesos regioselectivos y si se originan nuevos dobles enlaces exocíclicos la configuración relativa de los mismos es *E* de manera exclusiva.

Además de su baja toxicidad, los compuestos de boro presentan otra ventaja como intermedios sintéticos, su probada versatilidad para la preparación de moléculas más complejas mediante reacciones que implican la manipulación del nuevo enlace C-B formado, tales como las reacciones de oxidación a alcoholes o dioles y las de alilación para la obtención de lactonas. En algunos casos particulares, seleccionados a modo de ejemplo, la aplicación de estas transformaciones ha proporcionado nuevos productos funcionalizados.



PARTE EXPERIMENTAL

Índice de contenidos

1. Métodos experimentales	195
2. Preparación de los catalizadores	196
Diclorobis(acetonitrilo)paladio (II): $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$	196
Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II): $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	197
Bis(dibencilidenacetona)paladio (0): $\text{Pd}(\text{dba})_2$	197
Paladaciclo oxima	197
Tris(dibencilidenacetona)platino (0): $\text{Pt}(\text{dba})_3$	198
3. Ciclación borilativa de especies poliinsaturadas catalizada por paladio	199
3.1. Ciclación borilativa de 1,6-eninos con alqueno conjugado	199
3.1.1. Preparación de los derivados de malonato de dimetilo	199
3.1.2. Preparación de los derivados clorados y bromados	200
3.1.3. Síntesis de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (1a-b, 4a-b)	201
3.1.4. Datos experimentales de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (1a-b, 4a-b)	202
(E)-2-(Penta-2,4-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (1a)	202
(E)-2-(But-2-inil)-2-(penta-2,4-dienil)malonato de dimetilo (1b)	202
(E)-2-(Pent-2-en-4-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (4a)	203
(E)-2-(But-2-inil)-2-(pent-2-en-4-inil)malonato de dimetilo (4b)	203
3.1.5. Procedimiento general para la ciclación borilativa de los 1,6-eninos con alqueno conjugado	203
3.1.6. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (2a, 3a)	204
(E)-3-Metileno-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (2a)	204
3,3a-Dihidro-1 <i>H</i> -indeno-2,2(6 <i>H</i>)-dicarboxilato de dimetilo (3a)	205
3.2. Ciclación borilativa de aleninos y enalenos	205
3.2.1. Preparación de los derivados de malonato de dimetilo	205
3.2.2. Preparación de los bromoalenos	207
3.2.3. Síntesis de los 1,5- y 1,6-aleninos (5a-f, 8a-e)	208
3.2.4. Datos experimentales de los 1,5- y 1,6-aleninos	211

3.2.4.1. Datos experimentales de los 1,5-aleninos (5a-f)	211
2-(3-Metilbuta-1,2-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (5a)	211
2-(3-Metilpenta-1,2-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (5b)	211
2-(3,4-Dimetilpenta-1,2-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (5c)	212
2-(2-Ciclohexilidenovinil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (5d)	212
2-(But-2-inil)-2-(3-metilbuta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (5e)	213
2-(3-Metilbuta-1,2-dienil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (5f)	213
3.2.4.2 Datos experimentales de los 1,6-aleninos (8a-e)	214
2-(But-3-inil)-2-(3-metilbuta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (8a)	214
2-(But-3-inil)-2-(3-metilpenta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (8b)	214
2-(But-3-inil)-2-(3,4-dimetilpenta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (8c)	215
2-(But-3-inil)-2-(2-ciclohexilidenovinil)malonato de dimetilo (8d)	215
3-Fenilocta-1,2-dien-7-ino (8e)	216
3.2.5. Síntesis de los 1,5-enalenos (11a-c)	216
3.2.6. Datos experimentales de los 1,5-enalenos (11a-c)	217
2-Alil-2-(3-metilbuta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (11a)	217
2-Alil-2-(3-metilpenta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (11b)	217
2-Ciclohexenil-2-(3-metilbuta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (11c)	218
3.2.7. Procedimiento general para la ciclación borilativa de los aleninos y enalenos	218
3.2.8. Datos experimentales de los alil- y alquilboronatos	218
3.2.8.1. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,5-aleninos (6a-f, 7a-d, 7f)	218
4-Metileno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6a)	218
4-Metileno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6b)	219
3-(3-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butan-2-il)-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6c)	219
4-Metileno-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6d)	220
(E)-4-Etilideno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6e)	220
(E)-4-Bencilideno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6f)	221

4-Metileno-3-(propan-2-ilideno)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7a)	222
(Z,E)-3-(Butan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7b)	222
(E)-3-(3-Metilbutan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7c)	223
3-Ciclohexilideno-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7d)	223
(E)-4-Bencilideno-3-(propan-2-ilideno)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7f)	224
3.2.8.2. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,6-aleninos (9a-e, 10b-d)	224
4-Metileno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclohex-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (9a)	224
4-Metileno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butan-2-il)ciclohex-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (9b)	225
3-(3-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butan-2-il)-4-metilenociclohex-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (9c)	225
4-Metileno-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexil)ciclohex-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (9d)	226
2-((2-Fenil-6-metilenociclohex-1-enil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9e)	226
(E)-3-(Butan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (10b)	227
(E)-3-(3-Metilbutan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (10c)	227
6-Metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,1'-bi(ciclohexilideno)-3,3-dicarboxilato de dimetilo (10d)	228
3.2.8.3. Datos experimentales de los alil- y alquilboronatos procedentes de los 1,5-enalenos (12a-c₃, 13a-b)	229
3-Isopropil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12a)	229
3-sec-Butil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12b)	229
(3aS*,7aS*)-3-Isopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12c ₁)	230
(3aS*,7aS*)-3-Isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12c ₂)	231

(3aS*,7aS*)-3-Isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12c ₃)	231
3-Isopropil-4-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (13a)	232
3-sec-Butil-4-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (13b)	233
3.2.8.4. Datos experimentales de otros compuestos obtenidos (14a-b)	233
3-Isopropil-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (14a)	233
3-sec-Butil-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (14b)	234
4. Ciclación borilativa de 1,7-eninos catalizada por paladio	234
4.1. Preparación de los derivados propargílicos y homopropargílicos	234
4.2. Preparación de los derivados alílicos y homoalílicos	240
4.3. Síntesis de los 1,7-eninos (15a-k, 17a-j)	243
4.4. Datos experimentales de los derivados sintetizados	246
4.4.1. Datos experimentales de los derivados homopropargílicos	246
2-(4-Fenilbut-3-inil)malonato de dimetilo	246
2-(4-(Trimetilsilil)but-3-inil)malonato de dimetilo	247
6,6-Bis(fenilsulfonil)-2-hexino	247
4.4.2. Datos experimentales de los derivados homoalílicos	248
5,5-Bis(fenilsulfonil)-1-penteno	248
4.5. Datos experimentales de los 1,7-eninos	248
4.5.1. Datos experimentales de los 1,7-eninos homopropargílicos (15a-k)	248
2-Alil-2-(but-3-inil)malonato de dimetilo (15a)	248
2-Alil-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15b)	249
2-Alil-2-(4-fenilbut-3-inil)malonato de dimetilo (15c)	249
2-Alil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)malonato de dimetilo (15d)	250
2-(2-Metilalil)-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15e)	250
2-(But-2-enil)-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15f)	251
2-(3-Metilbut-2-enil)-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15g)	251
(Z)-2-(4-Acetoxibut-2-enil)-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15h)	252
2-Alil-2-(but-3-inil)malonato de dietilo (15i)	252
4,4-Bis(fenilsulfonil)oct-1-en-7-ino (15j)	253
4,4-Bis(fenilsulfonil)non-1-en-7-ino (15k)	253
4.5.2. Datos experimentales de los 1,7-eninos propargílicos (17a-k)	254

2-(But-3-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (17a)	254
2-(But-2-inil)-2-(but-3-enil)malonato de dimetilo (17b)	254
2-(But-3-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (17c)	255
<i>N</i> -(But-3-enil)- <i>N</i> -(prop-2-inil)- <i>p</i> -toluenosulfonamida (17d)	255
<i>N</i> -(But-2-inil)- <i>N</i> -(but-3-enil)- <i>p</i> -toluenosulfonamida (17e)	256
5,5-Bis(fenilsulfonil)oct-1-en-7-ino (17f)	256
5,5-Bis(fenilsulfonil)non-1-en-7-ino (17g)	257
Acetato de 1-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)	257
2-(But-2-inil)-2-(3-metilbut-3-enil)malonato de dimetilo (17i)	258
<i>N</i> -(But-2-inil)- <i>N</i> -(3-metilbut-3-enil)- <i>p</i> -toluenosulfonamida (17j)	258
4.6. Procedimiento general para la ciclación borilativa de los 1,7-eninos	258
4.7. Datos experimentales de los alil- y alquilboronatos	259
4.7.1. Datos experimentales de los alquilboronatos procedentes de los 1,7-eninos homopropargílicos (16a-f, 16h-k)	259
4-Metileno-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16a)	259
(<i>E</i>)-4-Etilideno-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16b)	260
(<i>E</i>)-4-Bencilideno-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16c)	260
(<i>E</i>)-3-((4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-4-(trimetilsilil)metileno)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16d)	261
(<i>E</i>)-4-Etilideno-3-metil-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16e)	261
(1' <i>S</i> *,3 <i>R</i> *)-(<i>E</i>)-4-Etilideno-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16f)	262
(1' <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-(<i>E</i>)-3-(2-Acetoxi-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-4-etilidenociclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16h)	262
4-Metileno-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dietilo (16i)	263
2-((2-Metileno-5,5-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16j)	264
(<i>E</i>)-2-((2-Etilideno-5,5-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16k)	264
4.7.2. Datos experimentales de otros compuestos obtenidos (20b, 21g)	265
(<i>Z</i>)-2-Alil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-3-enil)malonato de dimetilo (20b)	265

(E)-4-Etilideno-3-(prop-1-en-2-il)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (21g)	266
4.7.3. Datos experimentales de los alquilboronatos procedentes de los 1,7-eninos propargílicos (18a-g, 18i-j)	266
3-Metileno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (18a)	267
(E)-3-Etilideno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (18b)	267
(E)-3-Bencilideno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (18c)	268
3-Metileno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-1-tosilpiperidina (18d)	269
(Z)-3-Etilideno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-1-tosilpiperidina (18e)	269
2-((2-Metileno-4,4-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18f)	270
(E)-2-((2-Etilideno-4,4-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18g)	270
(E)-3-Etilideno-4-metil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (18i)	271
(Z)-3-Etilideno-4-metil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-1-tosilpiperidina (18j)	272
4.7.4. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,7-eninos propargílicos (19a-e)	272
4-Metil-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (19a)	272
4-Metil-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (19b)	273
4-Metil-3-(fenil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (19c)	273
4-Metil-5-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (19d)	274
4-Metil-5-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (19e)	274
5. Ciclación diborilativa de 1,6-eninos catalizada por platino	275
5.1. Preparación de los derivados propargílicos	275
5.2. Preparación de los derivados alílicos	275
5.3. Síntesis de los 1,6-eninos (22a-l) y los 1,7-eninos (17a, 17h-k)	278

5.4. Datos experimentales de los 1,6-eninos (22a-l) y los 1,7-eninos (17a, 17h, 17k)	285
2-Alil-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22a)	285
2-Alil-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (22b)	285
2-(But-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22c)	286
(Z)-2-(4-Acetoxibut-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22d)	286
2-(Ciclohex-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22e)	287
2-(2-Cloroalil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22f)	287
(E)-2-(3-fenilprop-2-en-1-il)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22g)	288
(E)-2-(2-Metil-3-fenilalil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22h)	288
4,4-Bis(fenilsulfonil)hept-1-en-6-ino (22i)	289
<i>terc</i> -Butil(4,4-dimetilhept-1-en-6-in-3-ilo)dimetilsilano (22j)	289
5-Metoxi-2-metilhept-1-en-6-ino (22k)	289
Acetato de 6-metilhept-6-en-1-in-3-ilo (22l)	290
2-(But-3-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (17a)	290
Acetato de 1-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)	290
2-Hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de <i>terc</i> -butilo (17k)	290
5.5. Procedimiento general para la ciclación diborilativa de los 1,6-eninos	291
5.6. Datos experimentales de los compuestos obtenidos	292
5.6.1. Datos experimentales de los diboronatos (23a, 23f)	292
3-(1,2-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (23a)	292
3-(1,2-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-4-clorociclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (23f)	292
5.6.2. Datos experimentales de los productos de transposición (24a, 24f-i, 24l)	293
3-Vinilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (24a)	293
3-Cloro-4-vinilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (24f)	293
(E)-3-Estirilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (24g)	294
(E)-3-Metil-4-estirilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (24h)	294
4,4-Bis(fenilsulfonil)-1-vinil-ciclopenteno (24i)	295
Acetato de 3-metil-2-vinilciclopent-2-enilo (24l)	295
5.6.3. Datos experimentales de los productos de diboración del alquino (25a, 25f-g)	295
(E)-2-Alil-2-(2,3-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)malonato de dimetilo (25a)	296

(E)-2-(2,3-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-2-(2-cloroalil)malonato de dimetilo (25f)	296
2-((E)-2,3-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-2-(3-fenilprop-2-en-1-il)malonato de dimetilo (25g)	297
6. Intentos de preparación de alquenilboronatos	297
(Z)-3-((4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (30)	297
7. Funcionalizaciones de alil- y alquilboronatos	298
7.1. Procedimiento general para la oxidación de los alilboronatos	298
7.1.1. Datos experimentales de alcoholes sintetizados a partir de los alil- y alquilboronatos (27a-f)	299
3-(2-Hidroxiopropan-2-il)-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27a)	299
3-(2-Hidroxiбутан-2-il)-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27b)	299
(E)-4-Etilideno-3-(hidroximetil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27c)	299
4-(Hidroximetil)-3-metilenociclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27d)	300
3-(Hidroximetil)-4-metilciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27e)	301
3-(1,2-Dihidroxietil)ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27f)	301
7.2. Procedimiento general para reacciones de alilación	302
7.2.1. Datos experimentales de los productos de reacciones de alilación (28, 29)	302
1-Fenil-5-metil-6-(1-metiletilideno)-3-oxo-6,6a-dihidro-1H-ciclopenta[c]furan-3a(3H)-carboxilato de metilo (28)	302
1,1-Dimetil-3-fenil-3,4,5,7-tetrahidrociclopenta[c]piran-6,6(1H)-dicarboxilato de dimetilo (29)	303

Parte experimental

1. Métodos experimentales

En esta *Parte experimental*, se detalla la preparación y la caracterización de los productos que aparecen en el apartado *Resultados y Discusión*.

Los disolventes anhidros empleados (tolueno, THF, DMF, MeOH, DCM y DMSO), todos ellos de SDS y de grado analítico, se secaron varios días antes de su uso sobre tamiz molecular (4Å) activado y se almacenaron bajo atmósfera de argón. Se mantuvieron en estas condiciones durante su uso.

Los reactivos comerciales se utilizaron sin ningún tipo de purificación adicional y se pesaron al aire. El acetato de paladio (Fluka), el trifluoroacetato de paladio (Fluorochem) y el cloruro de platino (Johnson Matthey) se almacenaron a temperatura ambiente dentro de una caja seca. El bis(pinacolato)diboro (Fluorochem) se almacenó bajo atmósfera de argón a 4 °C. El propargilmalonato de dimetilo (Fluka) se almacenó a 4 °C. El malonato de dimetilo (Aldrich) y el alilmalonato de dimetilo (Aldrich) se almacenaron a temperatura ambiente.

Para llevar a cabo la cromatografía en columna se utilizó Sílicagel 60 (0.40-0.063 mm, SDS) y para la cromatografía en capa fina, placas de TLC de aluminio con 0.2 mm de Sílicagel 60 (F₂₅₄, SDS).

Las reacciones se realizaron bajo atmósfera de argón y el tratamiento posterior se llevó a cabo al aire.

Los espectros de RMN se realizaron a 23 °C en espectrómetros Bruker AC-300 (300 MHz en ¹H y 75 MHz en ¹³C) y Bruker AMX-500 (500 MHz en ¹H y 125 MHz en ¹³C). Las muestras se disolvieron en cloroformo deuterado CDCl₃, utilizando la señal del disolvente como señal de calibrado (7.26 ppm ¹H, 77.2 ppm ¹³C). La señal de calibrado para el 1,1,2,2-tetracloroetano deuterado C₂D₂Cl₄ es 5.91 ppm ¹H y 74.2 ppm ¹³C. Las constantes de acoplamiento (*J*) se muestran en Hz y los desplazamientos químicos (δ) en ppm. Los espectros de ¹³C están desacoplados de ¹H. En aquellos compuestos que contienen boro, el desplazamiento del carbono- α se determinó mediante

experimentos HMQC, ya que este carbono no aparece en los espectros de ^{13}C -RMN debido al momento cuadrupolar del núcleo de boro.³²⁹

Los análisis de espectrometría de masas se realizaron en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Para ello se utilizaron distintas técnicas, como son: FAB (usando un espectrómetro de masas VG AutoSpec (Waters)), EI (usando un cromatógrafo de gases GCT (Agilent Technologies 6890N/Waters)) y Electrospray (usando un cromatógrafo de líquidos HPLC1100 (Agilent Technologies) acoplado a espectrómetro de masas con analizador de masas híbrido Q-TOF).

El Análisis Químico Elemental de las muestras se realizó en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid, con un analizador elemental LECO CHNS-932.

Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Büchi Melting Point B-540.

2. Preparación de los catalizadores

Como ya se ha mencionado anteriormente el acetato de paladio (Fluka), el trifluoroacetato de paladio (Fluorochem) y el cloruro de platino (Johnson Matthey) son comerciales. Durante la optimización de las condiciones de reacción se han utilizado otros catalizadores, algunos comerciales y otros no. Los comerciales son los siguientes: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (Aldrich), Pd sobre carbono (Aldrich), $\text{Pd}(\text{hfac})_2$ (Aldrich), $\text{Pt}(\text{cod})\text{Cl}_2$ (Alfa Aesar), $\text{Pt}(\text{Et}_2\text{S})_2\text{Cl}_2$ (Alfa Aesar), $\text{Pt}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (Johnson Matthey), $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ (Alfa Aesar) y $\text{Pt}(\text{acac})_2$ (Strem). En esta sección se detalla la preparación de los catalizadores que no son comerciales.

Diclorobis(acetonitrilo)paladio (II): $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$

Se sintetiza según el procedimiento descrito en la bibliografía.³³⁰ Se prepara una suspensión de PdCl_2 (1 g, 5.6 mmol) en MeCN (25 ml) y se agita a reflujo durante 3 horas. La disolución naranja-marrón resultante se filtra y el filtrado se evapora a

³²⁹ Weigert, F. J.; Roberts, J.D. *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 313-316.

³³⁰ Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1985.

sequedad. El residuo se tritura con Et₂O, se filtra, se lava con Et₂O y se seca al aire. El complejo se obtiene como un sólido amarillo-naranja (1.19 g, 82 %).

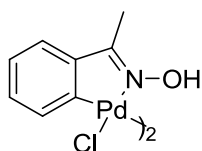
Diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II): Pd(PPh₃)₂Cl₂

Siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,³³¹ se prepara una suspensión de PdCl₂ (0.3 g, 1.69 mmol) y LiCl (0.14 g, 3.38 mmol) en MeOH anhidro (5 ml) y se agita a reflujo durante una hora. A continuación se añade la PPh₃ (0.89 g, 3.38 mmol) y se agita a reflujo hasta que se forma un sólido amarillo insoluble. El crudo se enfría a temperatura ambiente y el sólido amarillo se filtra a vacío, se lava con Et₂O y se seca a presión reducida. El complejo se obtiene como un sólido amarillo (1.1 g, 93 %).

Bis(dibencilidenacetona)paladio (0): Pd(dba)₂

Se sintetiza según el procedimiento descrito en la bibliografía.³³² Se prepara una suspensión de PdCl₂ (1 g, 5.6 mmol) y LiCl (0.48 g, 11.3 mmol) en MeOH (45 ml) y se agita a reflujo hasta su completa disolución. A continuación se añade dibencilidenacetona (3.9 g, 16.6 mmol) y se agita a reflujo durante 10 minutos. Seguidamente se añade una disolución acuosa saturada de NaOAc (1.4 g, 17.1 mmol, en la mínima cantidad de agua) y se agita durante 30 minutos más a esa temperatura. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el precipitado se filtra, se lava sucesivamente con agua, EtOH y Et₂O, obteniéndose Pd(dba)₂ (2.7 g, 84 %). El complejo es estable al aire.

Paladaciclo oxima



La síntesis de este complejo de paladio está descrita en la bibliografía.³³³ En primer lugar se prepara la oxima, para ello se mezcla una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (3.06 g, 44 mmol, 2 equiv) con acetato de sodio anhidro (3.6 g, 44 mmol, 2 equiv) en agua (50 ml) y se agita a 60 °C durante una hora. Después, se añade poco a poco una disolución de

³³¹ Oskooie, H. A.; Heravi, M. M.; Behbahani, F. K. *Molecules* **2007**, *12*, 1438-1446.

³³² Takahashi, Y.; Ito, Ts.; Sakai, S.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 1065-1066.

³³³ Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823-1826.

acetofenona (2.6 ml, 22 mmol, 1 equiv) en MeOH (10 ml) y se agita durante 18 horas a esa temperatura. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el sólido se filtra, se lava con agua y se purifica por recristalización, lo que proporciona 1.57 g (53 % de rendimiento) de la oxima. Seguidamente, se prepara una disolución de la oxima (0.23 g, 1.66 mmol, 1 equiv) y acetato de sodio (0.14 g, 1.66 mmol, 1 equiv) en MeOH (5 ml) y se añade sobre una disolución de Li_2PdCl_4 (0.44 g, 1.66 mmol, 1 equiv) en MeOH (5 ml). La mezcla se agita durante 2 días a temperatura ambiente, se filtra y se le añade agua para precipitar el complejo de paladio. El sólido se filtra, se seca a presión reducida y así se obtienen 0.66 g (72 % de rendimiento) del complejo.

Tris(dibencilidenacetona)platino (0): $\text{Pt}(\text{dba})_3$

De acuerdo con la metodología descrita en la bibliografía,³³⁴ se prepara una disolución de dibencilidenacetona (1.19 g, 5.06 mmol, 7 equiv), cloruro de tetrabutilamonio (0.603 g, 2.17 mmol, 3 equiv) y acetato de sodio (1.07 g, 13.01 mmol, 18 equiv) en MeOH anhidro (63 ml). La disolución se agita bajo argón a 70 °C hasta que todo el sólido se disuelve (10 minutos aprox.). Una vez disuelto, se añade una disolución de tetracloroplatinato (0.3 g, 0.72 mmol, 1 equiv) en agua (2.5 ml) y se agita durante 4 horas a esa misma temperatura. Después, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida hasta la mitad del volumen. A continuación, el crudo se filtra y el sólido se lava repetidas veces con agua y metanol hasta eliminar toda la dibencilidenacetona sobrante. El sólido se seca a presión reducida durante 24 horas. Durante el análisis del complejo obtenido, se descubrió que la proporción de dibencilidenacetona con respecto al platino no era la descrita en la bibliografía. La proporción aproximada es $\text{Pt}(\text{dba})_4$. Anal. Calc. para $\text{C}_{68}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{Pt}$: C, 72.13; H, 4.99; encontrado: C, 66.57; H, 4.65. Análisis de la cantidad de platino mediante Fluorescencia de rayos-X por Reflexión Total (TXRF): Calculada para $\text{Pt}(\text{dba})_4$: 17.23 % Pt; encontrada 17.51 % Pt.

³³⁴ Burks, H. E.; Kliman, L. T.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13949-13949.

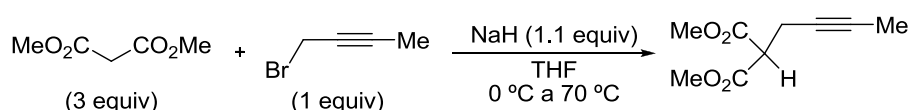
3. Ciclación borilativa de especies poliinsaturadas catalizada por paladio

3.1. Ciclación borilativa de 1,6-eninos con alqueno conjugado

3.1.1. Preparación de los derivados de malonato de dimetilo

Tanto el **propargilmalonato de dimetilo** (Fluka) como el **malonato de dimetilo** (Aldrich) están disponibles comercialmente y se utilizaron sin previa purificación.

El **2-(but-2-inil)malonato de dimetilo**³³⁵ se sintetizó mediante una reacción de alquilación, como se muestra en el **Esquema 148** y se describe a continuación:



Esquema 148

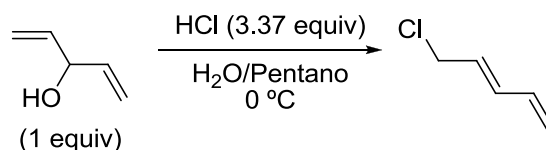
Se añade poco a poco una disolución de malonato de dimetilo (2.6 ml, 22.56 mmol, 3 equiv) en THF anhidro (2 ml) a una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 0.331 g, 8.27 mmol, 1.1 equiv) en THF anhidro (23 ml) a 0 °C bajo argón. La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade poco a poco el 1-bromo-2-butino (0.7 ml, 7.52 mmol, 1 equiv) y la mezcla se mantiene bajo argón a 70 °C durante 22 h. Al finalizar la reacción, se evapora la mayor parte del disolvente a presión reducida y la mezcla resultante se diluye con agua y Et₂O. Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae de nuevo con Et₂O (3 x 15 ml). El combinado de fases orgánicas se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro, se filtra sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente hexano/EtOAc, 17:1), lo que proporciona 0.964 g (70% de rendimiento) del **2-(but-2-inil)malonato de dimetilo**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 6H), 3.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.72 (dc, *J* = 7.7 Hz, 2.5 Hz, 2H), 1.74 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H).

³³⁵ Zhang, Q.; Xu, W.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1505-1507.

3.1.2. Preparación de los derivados clorados y bromados

El **(E)-5-cloro-1,3-pentadieno** se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.³³⁶

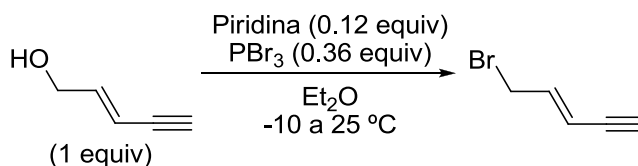


Esquema 149

Se prepara una disolución de 1,4-pentadien-3-ol (4.61 ml, 47.55 mmol, 1 equiv) en H₂O (8 ml) y pentano (40 ml) y se enfría a 0 °C. Se añade poco a poco HCl concentrado (13.28 ml, 0.162 mol, 3.37 equiv) y se deja agitando durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción, se añade H₂O y Et₂O, se separa la fase orgánica y se lava primero con H₂O (2 x 15 ml) y después con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 5% (2 x 15 ml). A continuación, la fase orgánica se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro, se filtra sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente con precaución a presión reducida y a temperatura ambiente. Este procedimiento proporciona 2.2 g (45% de rendimiento) del **(E)-5-cloro-1,3-pentadieno**.³³⁷

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.42-6.24 (m, 2H), 5.88-5.76 (m, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H).

El **(E)-5-bromopent-3-en-1-ino** se sintetizó mediante la bromación del alcohol correspondiente siguiendo la metodología descrita en la bibliografía.³³⁸



Esquema 150

Se prepara una disolución de (E)-pent-2-en-4-in-1-ol (3 g, 36.54 mmol, 1 equiv) en Et₂O anhidro (10 ml), se le añade poco a poco piridina (0.4 ml, 4.96 mmol, 0.12 equiv) y se enfría a -10 °C. Seguidamente, se añade gota a gota PBr₃ (1.22 ml, 12.98

³³⁶ Maruyama, K.; Nagai, N.; Naruta, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5083-5092.

³³⁷ Fráter, G.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 269-290.

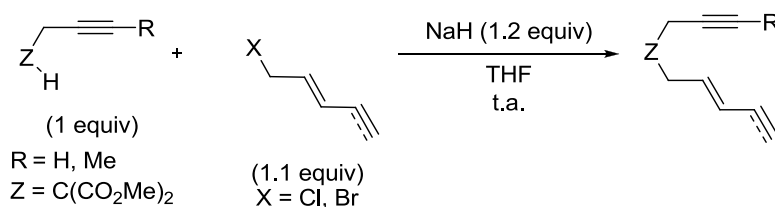
³³⁸ Henbest, H. B.; Jones, E. R. H.; Walls, I. M. S. *J. Chem. Soc.* **1950**, 3646-3650.

mmol, 0.36 equiv) y se agita durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se enfría la mezcla a 0 °C y se añade poco a poco una disolución acuosa de NaHCO₃ concentrada (10 ml), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con Et₂O (2 x 10 ml). El combinado de las fases orgánicas se lava con una disolución acuosa de NaHCO₃ concentrada (2 x 15 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida y a temperatura ambiente con mucho cuidado. El crudo se destila a presión reducida (25 mmHg) y a 43 °C, lo que proporciona 2.22 g (43% de rendimiento) del **(E)-5-bromopent-3-en-1-ino**.³³⁹

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (dtt, *J* = 15.6 Hz, 7.7 Hz, 0.4, 1H), 5.73 (ddt, *J* = 15.6 Hz, 2.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H).

3.1.3. Síntesis de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (1a-b, 4a-b)

La síntesis de los 1,6-eninos conjugados se llevó a cabo de acuerdo con el *procedimiento general* que se va a detallar a continuación y se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 151

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en THF anhidro (los volúmenes utilizados se especifican para cada sustrato preparado) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del derivado de propargilmalonato correspondiente (1 equiv) en un pequeño volumen de THF anhidro, y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1.1 equiv) en un pequeño volumen de THF anhidro y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente. La reacción se sigue mediante TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se

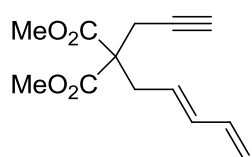
³³⁹ Auger, J.; Courtois, G.; Miginiac, I. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *133*, 285-291.

diluye el crudo añadiendo agua y Et₂O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et₂O. La combinación de las fases orgánicas se lava dos veces con H₂O, se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro y se filtra. Finalmente, se elimina totalmente el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna (usando como eluyente hexano/EtOAc).

3.1.4. Datos experimentales de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (1a-b, 4a-b)

Los 1,6-eninos conjugados **1a** y **1b** están descritos en la bibliografía.³⁴⁰

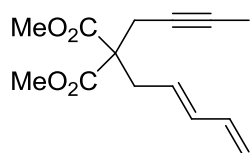
(E)-2-(Penta-2,4-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (**1a**)



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general* de alquilación (**Esquema 151, sección 3.1.3**, pág. 201), utilizando 25 ml de THF para 10.73 mmol de propargilmalonato de dimetilo (1.1 g). El compuesto **1a** se obtuvo, tras 16 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 9:1, como un aceite incoloro con un 63 % de rendimiento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (dt, *J* = 16.5, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 15.0, 10.0 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 2.01 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H).

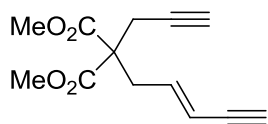
(E)-2-(But-2-inil)-2-(penta-2,4-dienil)malonato de dimetilo (**1b**)



Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general* de alquilación (**Esquema 151, sección 3.1.3**, pág. 201), utilizando 10 ml de THF para 2.63 mmol de 2-(but-2-inil)malonato de dimetilo (0.27 g). El compuesto **1b** se obtuvo, tras 70 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 12:1, como un aceite incoloro con un 49 % de rendimiento.

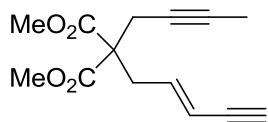
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.26 (dt, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 15.5, 10.5 Hz, 1H), 5.48 (dt, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.75 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H).

³⁴⁰ Ni, Y.; Montgomery, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11162-11163.

(E)-2-(Pent-2-en-4-inil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (4a)

Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general* de alquilación (**Esquema 151, sección 3.1.3**, pág. 201), utilizando 4 ml de THF para 0.53 mmol de propargilmalonato de dimetilo (0.09 g). El compuesto **4a** se obtuvo, tras 4 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 14:1, como un aceite incoloro con un 81 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (dt, $J = 15.6$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 5.59 (d ancho, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.88-2.81 (m, 3H), 2.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.03 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 169.9 (C), 139.1 (CH), 113.7 (CH), 81.7 (C), 78.6 (C), 73.4 (CH), 72.0 (CH), 56.9 (C), 53.1 (CH_3), 35.9 (CH_2), 23.1 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4$: 235.0964; encontrado: 235.0970.

(E)-2-(But-2-inil)-2-(pent-2-en-4-inil)malonato de dimetilo (4b)

Este compuesto se preparó mediante el *procedimiento general* de alquilación (**Esquema 151, sección 3.1.3**, pág. 201), utilizando 7 ml de THF para 1.14 mmol de 2-(but-2-inil)malonato de dimetilo (0.21 g). El compuesto **4b** se obtuvo, tras 24 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 8:1, como un sólido amarillo (P.f. 67-69 °C) con un 78 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.05 (dt, $J = 15.6$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 5.57 (d ancho, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.85-2.79 (m, 3H), 2.72 (c, $J = 2.5$ Hz, 2H), 1.74 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 170.3 (C), 139.6 (CH), 113.3 (CH), 81.9 (C), 79.5 (C), 77.2 (CH), 73.1 (C), 57.3 (C), 53.0 (CH_3), 36.1 (CH_2), 23.5 (CH_2), 3.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$: 249.1121; encontrado: 249.1121.

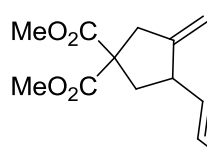
3.1.5. Procedimiento general para la ciclación borilativa de los 1,6-eninos con alqueno conjugado

En un matraz seco de 5 ml se introduce el 1,6-enino conjugado correspondiente (100 mg), bis(pinacolato)diboro (1.1 equiv) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %). Después de purgar el

sistema con argón, se añade tolueno anhidro (2 ml) y MeOH anhidro (1 equiv). La mezcla se agita durante el tiempo y temperatura indicados para cada compuesto. Posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade celita al crudo de reacción y se lleva a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc, lo que proporciona los alilboronatos correspondientes (ver condiciones y resultados detallados para cada compuesto). Con respecto a la purificación de estos compuestos, resulta muy conveniente tener en cuenta que los boronatos tienden a descomponerse parcialmente durante la cromatografía al usar columnas demasiado largas o con tiempos de elución prolongados, probablemente debido a la hidrólisis de los mismos.

3.1.6. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,6-eninos con alqueno conjugado (2a, 3a)

(*E*)-3-Metileno-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-enil)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (2a)



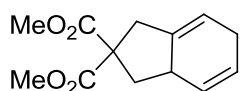
El compuesto **2a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.1.5, pág. 203), tras 23 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 30 % de rendimiento (calculado por RMN). En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol. La caracterización del compuesto **2a** se llevó a cabo con una fracción aislada que volvió a ser purificada mediante cromatografía en columna usando como eluyente un gradiente de una mezcla pentano/Et₂O de 10:1 a 8:1. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.53 (dt, *J* = 15.1 Hz, 7.4 Hz, 1H), 5.20 (ddt, *J* = 15.2 Hz, 8.1 Hz, 1.3 Hz, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 2H), 2.91 (dc, *J* = 17.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 2.53 (ddd, *J* = 13 Hz, 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 13 Hz, 11.2 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (s, 12H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.5 (C), 172.3 (C), 151.5 (C), 131.1 (CH), 127.6 (CH), 107.8 (CH₂), 83.4 (C), 58.6 (C), 53.0 (CH₃), 52.9 (CH₃), 47.0 (CH), 40.9 (CH₂), 40.4 (CH₂), 25.0

(CH₃), 24.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₁₉H₃₀BO₆: 365.2129; encontrado: 365.2142.

Como resultado de la reacción de ciclación borilativa del dienino **1a**, además del alquilboronato **2a**, se obtuvo el producto de cicloadición formal [4+2] intramolecular que se muestra a continuación:

3,3a-Dihidro-1H-indeno-2,2(6H)-dicarboxilato de dimetilo (3a)



El compuesto **3a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.1.5, pág. 203), tras 23 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 20 % de rendimiento aislado. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁴¹

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78-5.73 (m, 2 H), 5.52-5.47 (m, 1 H), 3.75(s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.00-2.94 (m, 2 H), 2.94-2.81 (m, 1 H), 2.69-2.61 (m, 3 H), 1.81 (t, *J* = 12.4 Hz, 1 H).

3.2. Ciclación borilativa de aleninos y enalenos

3.2.1. Preparación de los derivados de malonato de dimetilo

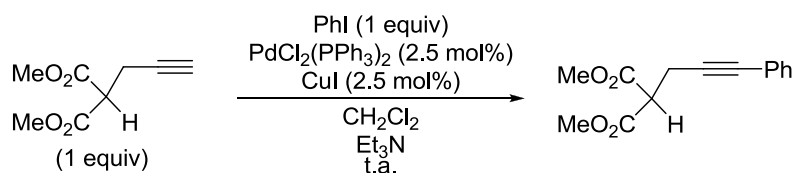
Tanto el **propargilmalonato de dimetilo** (Fluka) como el **malonato de dimetilo** (Aldrich) están disponibles comercialmente y se utilizaron sin previa purificación.

El **2-(but-2-inil)malonato de dimetilo** se preparó mediante una reacción de alquilación, descrita en el **Esquema 148**, de la **sección 3.1.1** de esta *Parte experimental* (pág. 199).

El **2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo**³⁴² se sintetizó mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira, como se muestra en el **Esquema 152**:

³⁴¹ Kim, S.M.; Park, J.H.; Chung, Y.K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6719-6721.

³⁴² Schiller, R.; Pour, M.; Fáková, H.; Kuneš, J.; Císařová, I. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6761-6765.

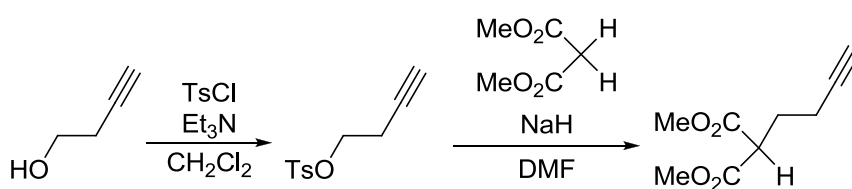


Esquema 152

Se prepara una disolución de CuI (0.038 g, 0.22 mmol, 2.5 mol%), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.14 g, 0.22 mmol, 2.5 mol%) y yodobenceno (0.9 ml, 8.81 mmol, 1 equiv) bajo argón, y se añade poco a poco a otra disolución de propargilmalonato de dimetilo (1.34 ml, 8.81 mmol, 1 equiv) y trietilamina (4.7 ml) en DCM (17 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente y bajo argón durante 22 h. La mezcla se diluye con EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lava 3 veces con una disolución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (Eluyente hexano/EtOAc, 94:6), lo que proporciona 1.51 g (69% de rendimiento) del **2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

La preparación del **2-(but-3-inil)malonato de dimetilo** está representada en el **Esquema 153** y explicada a continuación:



Esquema 153

En primer lugar se prepara el ***p*-toluenosulfonato de but-3-inilo**³⁴³ utilizando condiciones estándar,³⁴⁴ usando cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1.1 equiv), trietilamina (2.1 equiv) y DCM como disolvente. Una vez preparado el tosilato, se lleva a cabo la reacción de alquilación. Para ello se añade poco a poco una disolución de malonato de dimetilo (4.42 g, 33.44 mmol, 3 equiv) en DMF anhidra (2.5 ml) a una suspensión de

³⁴³ Jana, G.K.; Sinha, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1994-1996.

³⁴⁴ Fînaru, A.; Berthault, A.; Besson, T.; Guillaumet, G.; Berteina-Raboin, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 787-790.

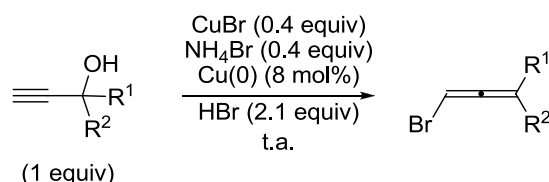
NaH (60% en aceite mineral, 0.491 g, 12.3 mmol, 1.1 equiv) en DMF anhidra (15 ml) a 0 °C y bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añade una disolución de *p*-toluenosulfonato de but-3-inilo (2.5 g, 11.15 mmol, 1 equiv) en DMF anhidra (2.5 ml) y se agita bajo argón a 90 °C durante 21 h. Al finalizar la reacción, se diluye la mezcla con agua y Et₂O. La fase acuosa se extrae con Et₂O (5 x 15 ml) y la fase orgánica resultante de la combinación de los extractos etéreos se lava sucesivamente con una disolución acuosa al 10% de HCl (3 x 10 ml) y agua (5 x 10 ml). A continuación, dicha fase orgánica se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro, se filtra sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente hexano/EtOAc, 9:1), lo que proporciona 1.073 g (52% de rendimiento) del **2-(but-3-inil)malonato de dimetilo**, el cual se encuentra descrito en la bibliografía.³⁴⁵

***p*-Toluenosulfonato de but-3-inilo:** ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (td, *J* = 6.9, 2.1 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).

2-(But-3-inil)malonato de dimetilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 6H), 3.62 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 7 Hz, 3 Hz, 2H), 2.14 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2 Hz, 1H).

3.2.2. Preparación de los bromoalenos

Por otro lado, los **bromoalenos** se prepararan a partir de los correspondientes alcoholes propargílicos disustituídos (disponibles comercialmente), siguiendo la metodología descrita en la bibliografía³⁴⁶ y brevemente explicada a continuación.



Esquema 154

Se prepara una disolución de CuBr (1.023 g, 7.13 mmol, 0.4 equiv), NH₄Br (0.698 g, 7.13 mmol, 0.4 equiv) y Cu(0) (0.091 mg, 1.43 mmol, 8 mol %) en HBr (4.3 ml,

³⁴⁵ Casey, C.P.; Dzwiniel, T. L.; Kraft, S.; Guzei, I. A. *Organometallics* **2003**, 22, 3915-3920.

³⁴⁶ Löfstedt, J.; Franzén, J. Bäckvall; J-E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8015-8025.

37.44 mmol, 2.1 equiv). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente. A continuación, se añade poco a poco el alcohol propargílico correspondiente (17.83 mmol, 1 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez terminada la reacción, se diluye la mezcla con pentano y agua y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con pentano (5 x 5 ml) y el combinado de las fases orgánicas se lava con HBr (3 x 2 ml) y seguidamente con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 2ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente con cuidado a presión reducida y a temperatura ambiente, ya que los bromoalenos son volátiles. La reacción es bastante limpia y no es necesaria la purificación del crudo. Los **bromoalenos** se obtienen con altos rendimientos (80-90 %).

1-Bromo-3-metilbuta-1,2-dieno: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (sept, *J* = 2.0, 1 H), 1.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 6 H).

1-Bromo-3-metilpenta-1,2-dieno: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (sext, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.10 (cdc, *J* = 7.5 Hz, 2.2 Hz, 0.7 Hz, 2H), 1.83 (dt, *J* = 2.0 Hz, 0.7 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

1-Bromo-3,4-dimetilpenta-1,2-dieno: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (quint, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.83 (dd, *J* = 2 Hz, 0.7 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

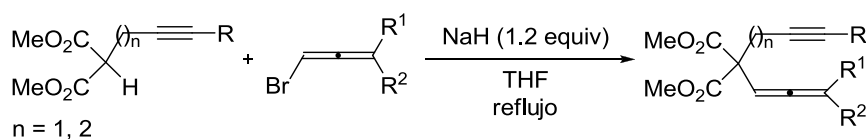
(2-Bromovinilideno)ciclohexano: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 (quint, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 2.24 (td, *J* = 6.0 Hz, 1.4, 4 H), 1.74 - 1.48 (m, 6 H).

3.2.3. Síntesis de los 1,5- y 1,6-aleninos (5a-f, 8a-e)

La síntesis de los aleninos se llevó a cabo de acuerdo con el *procedimiento general* que se va a detallar a continuación. En este punto parece conveniente advertir una única salvedad, el alenino **3-fenilocta-1,2-dien-7-ino (8e)**, cuya síntesis tuvo lugar mediante otro procedimiento particular que se encuentra descrito en la bibliografía,³⁴⁷ y se detalla tras el *procedimiento general*.

³⁴⁷ Lee, K.; Seomoon, D.; Lee, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3901-3903.

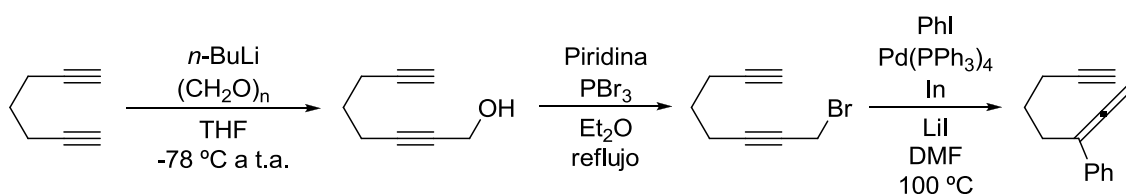
El *procedimiento general* para la síntesis de los aleninos (**5a-f**, **8a-d**), se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 155

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 6.3 mmol, 1.2 equiv) en THF anhidro (15 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del derivado del malonato de dimetilo correspondiente (5.3 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (5 ml) y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del bromoaleno (9.5 mmol, 1.8 equiv) en THF anhidro (5 ml) y, seguidamente, se adapta un sistema de reflujo y se agita la reacción durante el tiempo necesario en cada caso. Una vez finalizada la reacción, se elimina la mayor parte del disolvente a presión reducida y se añade agua y Et₂O al crudo. La fase acuosa se separa y se extrae con Et₂O (5 x 30 ml). El combinado de las fases orgánicas se seca con MgSO₄ anhidro y se filtra a través de Na₂SO₄ anhidro. Se elimina totalmente el disolvente a presión reducida, y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc.

El alenino **3-fenilocta-1,2-dien-7-ino (8e)**, se sintetizó de acuerdo a un procedimiento particular que se encuentra descrito en la bibliografía,³⁴⁷ y se detalla a continuación.



Esquema 156

Se prepara una disolución de hepta-1,6-diino (1.25 ml, 10.8 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (15 ml) bajo argón, se enfría a -78 °C, se añade poco a poco *n*-BuLi (2.45

³⁴⁷ Lee, K.; Seomoon, D.; Lee, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3901-3903.

M, 4.8 ml, 11.9 mmol, 1.1 equiv) y se agita durante una hora a esa temperatura. A continuación, se añade el paraformaldehído (0.25 g, 8.36 mmol, 0.77 equiv) y agita a temperatura ambiente durante 19 horas. El crudo se diluye con Et₂O (15 ml) y la fase orgánica se lava seguidamente con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml), una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml) y una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 30 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente un gradiente de una mezcla hexano/EtOAc de 5:1 a 2:1, lo que suministra 0.42 g (32 % de rendimiento) de octa-2,7-diin-1-ol. A continuación, se lleva a cabo la bromación del alcohol para lo cual se prepara una disolución de octa-2,7-diin-1-ol (0.36 g, 2.95 mmol, 1 equiv) y de piridina (5 µl, 0.07 mmol, 0.023 equiv) en Et₂O anhidro (5 ml) bajo argón. Se añade PBr₃ (0.1 ml, 1.07 mmol, 0.36 equiv) lentamente y se agita durante 2 horas a reflujo. Una vez finalizada la reacción, se añade Et₂O y la fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 5 ml) y una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 5 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.52 g (95 % de rendimiento) de 8-bromoocta-1,6-diino.

Por último, se lleva a cabo la reacción de síntesis del aleno. Se prepara una disolución de Pd(PPh₃)₄ (0.13 g, 0.11 mmol, 4 mol %) y yoduro de litio (0.75 g, 5.6 mmol, 2 equiv) en DMF anhidra (4 ml) bajo argón. Se añade yodobenceno (0.21 ml, 1.88 mmol, 0.67 equiv) y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se prepara otra disolución de 8-bromoocta-1,6-diino (0.52 g, 2.8 mmol, 1 equiv) e indio (0.22 g, 1.88 mmol, 0.67 equiv) en DMF anhidra (4 ml) bajo argón, se le añade a la primera disolución poco a poco y se agita a 100 °C durante una hora. Al terminar la reacción se añade Et₂O, la mezcla se enfría a 0 °C y se añade poco a poco una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 x 20 ml) y el combinado de las fases orgánicas se lava con agua (15 ml) y con una disolución saturada de NaCl (15 ml). La fase orgánica final se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente hexano. Este

procedimiento permite obtener 0.08 g (16 % de rendimiento) de **3-fenilocta-1,2-dien-7-ino (8e)**.³⁴⁸

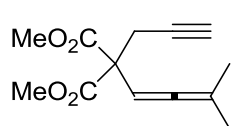
Octa-2,7-diin-1-ol: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.20 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 1.96 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.73 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H).

8-Bromoocta-1,6-diino: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.92 (t, $J = 2.3$ Hz, 2H), 2.39 (tt, $J = 7$ Hz, 2.3 Hz, 2H), 2.31 (td, $J = 7$ Hz, 2.6 Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.74 (quint, $J = 6.8$ Hz, 2H).

3.2.4. Datos experimentales de los 1,5- y 1,6-aleninos

3.2.4.1. Datos experimentales de los 1,5-aleninos (5a-f)

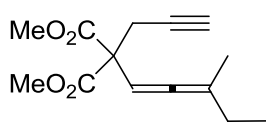
2-(3-Metilbuta-1,2-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (5a)



Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (19 h) descrito en el **Esquema 155** (pág. 209), utilizando como productos de partida el propargilmalonato de dimetilo (Fluka) y el 1-bromo-3-metilbuta-1,2-dieno. El compuesto **5a** se obtuvo como un aceite amarillo con un 23% de rendimiento (hexano/EtOAc 20:1).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.56 (sept, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 201.9 (C), 169.9 (C), 101.0 (C), 87.8 (CH), 79.7 (C), 70.8 (CH), 57.8 (C), 53.1 (CH_3), 24.5 (CH_2), 20.1 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4$: 237.1121; encontrado: 237.1123.

2-(3-Metilpenta-1,2-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (5b)



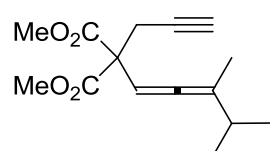
Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (22 h) descrito anteriormente,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el propargilmalonato de dimetilo (Fluka) y el 1-bromo-3-metilpenta-1,2-dieno. El compuesto **5b** se obtuvo como un aceite amarillo con un 27% de rendimiento (hexano/EtOAc 17:1).

³⁴⁸ Descrito en la **sección 3.2.4.2** de esta *Parte experimental* (pág. 216).

³⁴⁹ Descrito en el **Esquema 155** (pág. 209).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.68 (sext, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 3H), 1.72 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 201.0 (C), 169.9 (C), 107.4 (C), 89.7 (CH), 79.6 (C), 70.8 (CH), 57.8 (C), 53.1 (CH_3), 53.1 (CH_3), 27.0 (CH_2), 24.7 (CH_2), 18.6 (CH_3), 12.1 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 251.1277; encontrado: 251.1270. Anal. Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 67.18; H, 7.25; encontrado: C, 66.89; H, 7.22.

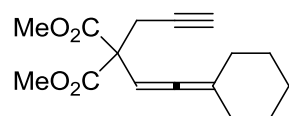
2-(3,4-Dimetilpenta-1,2-dienil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (5c)



Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (21 h) descrito anteriormente,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el propargilmalonato de dimetilo (Fluka) y el 1-bromo-3,4-dimetilpenta-1,2-dieno. El compuesto **5c** se obtuvo como un aceite amarillo con un 29% de rendimiento (hexano/EtOAc 20:1).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.69 (quint, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.14 (septd, $J = 6.8$ Hz, 2.71 Hz, 1H), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 200.3 (C), 169.9 (C), 169.8 (C), 111.6 (C), 89.9 (CH), 79.6 (C), 70.9 (CH), 57.8 (C), 53.0 (CH_3), 53.0 (CH_3), 32.2 (CH), 24.7 (CH_2), 21.4 (CH_3), 21.2 (CH_3), 16.8 (CH_3). HRMS-EI+: $[\text{M}]^+$ Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 264.1362; encontrado: 264.1371.

2-(2-Ciclohexilidenovinil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (5d)



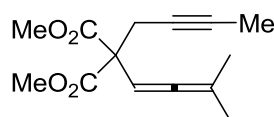
Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (23 h) ya descrito,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el propargilmalonato de dimetilo (Fluka) y el (2-bromovinilideno)ciclohexano. El compuesto **5d** se obtuvo como un aceite amarillo con un 13% de rendimiento (hexano/EtOAc 15:1).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.57 (quint, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 6H), 2.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.22-2.03 (m, 4H), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.70-1.42 (m, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 198.4 (C), 169.9 (C), 108.1 (C), 87.5 (CH), 79.6 (C), 70.8 (CH),

³⁴⁹ Descrito en el **Esquema 155** (pág. 209).

57.8 (C), 53.1 (CH₃), 31.0 (CH₂), 27.5 (CH₂), 26.1 (CH₂), 24.5 (CH₂). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₆H₂₀O₄Na: 299.1253; encontrado: 299.1247.

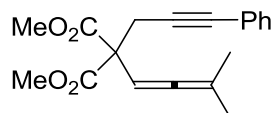
2-(But-2-inil)-2-(3-metilbuta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (5e)



Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (17 h) ya descrito,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el 2-(but-2-inil)malonato de dimetilo³³⁵ y el 1-bromo-3-metilbuta-1,2-dieno. El compuesto **5e** se obtuvo como un aceite amarillo con un 28% de rendimiento (hexano/EtOAc 20:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.54 (sept, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.81 (c, *J* = 2.5 Hz, 2H), 1.73 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 201.8 (C), 170.2 (C), 100.8 (C), 88.1 (CH), 78.3 (C), 74.1 (C), 58.2 (C), 53.0 (CH₃), 25.0 (CH₂), 20.2 (CH₃), 3.7 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₄H₁₈O₄Na: 273.1097; encontrado: 273.1090.

2-(3-Metilbuta-1,2-dienil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (5f)



Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (20 h) ya descrito,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el 2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo³⁴² y el 1-bromo-3-metilbuta-1,2-dieno. El compuesto **5f** se obtuvo como un aceite amarillo con un 8% de rendimiento (tolueno/Et₂O 40:1). Para completar la purificación del compuesto, se cromatografió de nuevo en columna utilizando como eluyente tolueno.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 5.61 (sept, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 1.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 201.8 (C), 170.1 (C), 131.7 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 123.6 (C), 101.1 (C), 88.1 (CH), 85.2 (C), 83.0 (C), 58.1 (C), 53.1 (CH₃), 25.5 (CH₂), 20.3 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₁₉H₂₁O₄: 313.1434; encontrado: 313.1440.

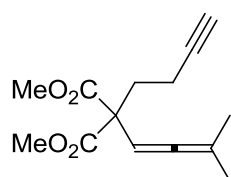
³³⁵ Zhang, Q.; Xu, W.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1505-1507.

³⁴² Schiller, R.; Pour, M.; Fáková, H.; Kuneš, J.; Císařová, I. *J. Org. Chem. Soc.* **2004**, *69*, 6761-6765.

³⁴⁹ Descrito en el **Esquema 155** (pág. 209).

3.2.4.2 Datos experimentales de los 1,6-aleninos (8a-e)

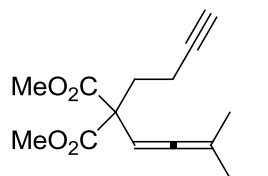
2-(But-3-inil)-2-(3-metilbuta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (8a)



Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (22 h) anteriormente descrito,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el 2-(but-3-inil)malonato de dimetilo³⁵⁰ y el 1-bromo-3-metilbuta-1,2-dieno. El compuesto **8a** se obtuvo como un aceite amarillo con un 41% de rendimiento (hexano/EtOAc 20:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.46 (sept, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.25-2.11 (m, 4H), 1.92 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.68 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 201.7 (C), 170.6 (C), 100.5 (C), 88.0 (CH), 83.6 (C), 68.6 (CH), 57.5 (C), 52.8 (CH₃), 33.3 (CH₂), 20.0 (CH₃), 14.2 (CH₂). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₁₄H₁₉O₄: 251.1277; encontrado: 251.1283. Anal. Calc. para C₁₄H₁₈O₄: C, 67.18; H, 7.25; encontrado: C, 67.21; H, 7.38.

2-(But-3-inil)-2-(3-metilpenta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (8b)



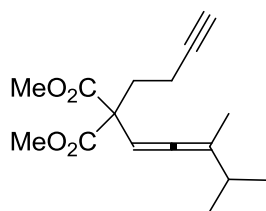
Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (24 h) ya descrito,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el 2-(but-3-inil)malonato de dimetilo³⁵⁰ y el 1-bromo-3-metilpenta-1,2-dieno. El compuesto **8b** se obtuvo como un sólido blanco con un 26% de rendimiento (hexano/EtOAc 16:1), P.f. 41-43 °C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.58 (sext, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 4H), 2.01-1.90 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 200.8 (C), 170.6 (C), 106.9 (C), 89.9 (CH), 83.6 (C), 68.6 (CH), 57.6 (C), 52.8 (CH₃), 33.4 (CH₂), 27.0 (CH₂), 18.6 (CH₃), 14.3 (CH₂), 12.0 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₅H₂₀O₄Na: 287.1253; encontrado: 287.1273. Anal. Calc. para C₁₅H₂₀O₄: C, 68.16; H, 7.63; encontrado: C, 67.88; H, 7.56.

³⁴⁹ Descrito en el **Esquema 155** (pág. 209).

³⁵⁰ Descrito en el **Esquema 153** (pág. 206).

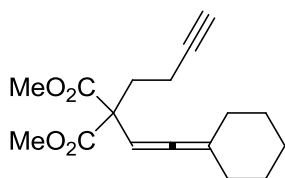
2-(But-3-inil)-2-(3,4-dimetilpenta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (8c)



Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (22 h) ya descrito,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el 2-(but-3-inil)malonato de dimetilo³⁵⁰ y el 1-bromo-3,4-dimetilpenta-1,2-dieno. El compuesto **8c** se obtuvo como un aceite incoloro con un 16% de rendimiento (hexano/EtOAc 15:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (quint, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.30-2.05 (m, 5H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 200.2 (C), 170.6 (C), 111.0 (C), 89.9 (CH), 83.4 (C), 68.5 (CH), 57.4 (C), 52.6 (CH₃), 33.5 (CH₂), 32.3 (CH), 21.6 (CH₃), 21.3 (CH₃), 16.9 (CH₃), 14.3 (CH₂). HRMS-FAB+: [M]⁺ Calc. para C₁₆H₂₂O₄: 278.1518; encontrado: 278.1523. Anal. Calc. para C₁₆H₂₂O₄: C, 69.04; H, 7.97; encontrado: C, 68.84; H, 8.11.

2-(But-3-inil)-2-(2-ciclohexilidenovinil)malonato de dimetilo (8d)

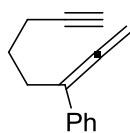


Se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación (20 h) descrito anteriormente,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el 2-(but-3-inil)malonato de dimetilo³⁵⁰ y el (2-bromovinilideno)ciclohexano. El compuesto **8d** se obtuvo como un aceite amarillo con un 12% de rendimiento (hexano/EtOAc 16:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.47 (quint, *J* = 2 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.93 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.70-1.41 (m, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 198.3 (C), 170.7 (C), 107.7 (C), 87.7 (CH), 83.6 (C), 68.7 (CH), 57.6 (C), 52.8 (CH₃), 33.2 (CH₂), 31.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 26.1 (CH₂), 14.2 (CH₂). HRMS-FAB+: [M]⁺ Calc. para C₁₇H₂₂O₄: 290.1518; encontrado: 290.1516. Anal. Calc. para C₁₇H₂₂O₄: C, 70.32; H, 7.64; encontrado: C, 70.40; H, 7.83.

³⁴⁹ Descrito en el **Esquema 155** (pág. 209).

³⁵⁰ Descrito en el **Esquema 153** (pág. 206).

3-Fenilocta-1,2-dien-7-ino (8e)

Este compuesto se preparó siguiendo una metodología particular distinta del *procedimiento general* recogido en este capítulo para la síntesis de los 1,5- y 1,6-aleninos, que se encuentra detallado en el **Esquema 156**, pág.

201. La metodología está descrita en la bibliografía.³⁴⁷

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.39 (m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 5.10 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.31 (dt, *J* = 7.1 Hz, 2.7 Hz, 2H), 1.98 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 2H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 208.6 (C), 136.3 (C), 128.6 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (CH), 104.4 (C), 84.4 (C), 78.7 (CH₂), 68.7 (CH), 28.6 (CH₂), 26.9 (CH₂), 18.3 (CH₂). HRMS-EI⁺: [M]⁺ Calc. para C₁₄H₁₄: 182.1096; encontrado: 182.1089.

3.2.5. Síntesis de los 1,5-enalenos (11a-c)

El **alilmalonato de dimetilo** (Aldrich) está disponible comercialmente y se utilizó sin purificación previa.

Los **bromoalenos** se prepararon a partir de los correspondientes alcoholes propargílicos disustituídos (disponibles comercialmente), siguiendo la metodología descrita en la bibliografía.³⁴⁶ Esta preparación se encuentra además brevemente descrita en el **Esquema 154** (pág. 207).

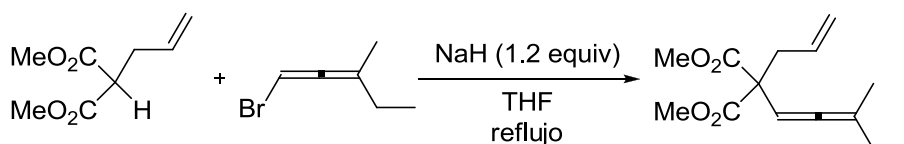
Los enalenos **11a** y **11c** se sintetizaron utilizando otra metodología particular descrita en la bibliografía.³⁵¹

El enaleno **11b** se sintetizó mediante el *procedimiento general* de alquilación utilizado para la síntesis de los 1,5- y 1,6-aleninos (**Esquema 155**, sección 3.2.3, pág. 209), pero en este caso utilizando alilmalonato de dimetilo, como se muestra en el siguiente esquema:

³⁴⁶ Löfstedt, J.; Franzén, J. Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8015-8025.

³⁴⁷ Lee, K.; Seomoon, D.; Lee, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3901-3903.

³⁵¹ Franzén, J.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6056-6057.



Esquema 157

3.2.6. Datos experimentales de los 1,5-enalenos (11a-c)

Los enalenos **11a** y **11c** están descritos en la bibliografía.³⁵¹

2-Alil-2-(3-metilbuta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (**11a**)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.69 (ddt, *J* = 17.3, 10.2, 7.1 Hz, 1H), 5.48 (sept, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.07 (d ancho, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.05 (d ancho, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.72 (dt, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 1.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 6H).

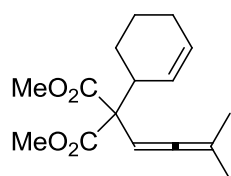
2-Alil-2-(3-metilpenta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (**11b**)

Se preparó mediante el *procedimiento general* de alquilación (14 h) descrito anteriormente,³⁴⁹ utilizando como productos de partida el alilmalonato de dimetilo (Aldrich) y el 1-bromo-3-metilpenta-1,2-dieno. El compuesto **11b** se obtuvo como un aceite amarillo con un 10% de rendimiento (hexano/EtOAc 30:1).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.69 (ddt, *J* = 17.3 Hz, 9.6 Hz, 7.1 Hz, 1H), 5.58 (sext, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.94 (dq, *J* = 7.4 Hz, 2.9 Hz, 2H), 1.67 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 201.0 (C), 170.8 (C), 133.1 (CH), 118.6 (CH₂), 106.5 (C), 90.3 (CH), 58.6 (C), 52.7 (CH₃), 39.3 (CH₂), 27.0 (CH₂), 18.7 (CH₃), 12.1 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₁₄H₂₁O₄: 253.1434; encontrado: 253.1442.

³⁴⁹ Descrito en el **Esquema 155** (pág. 209).

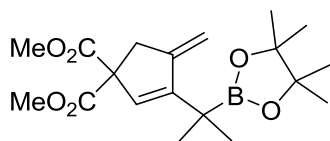
³⁵¹ Franzén, J.; Bäckvall, J-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6056-6057.

2-Ciclohexenil-2-(3-metilbuta-1,2-dienil)malonato de dimetilo (11c)

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.73 (m, 1H), 5.63 (ddt, $J = 12.5$, 3.8, 1.9 Hz, 1H), 5.43 (sept, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 1.54 (m, 1H), 1.37 (m, 1H).

3.2.7. Procedimiento general para la ciclación borilativa de los aleninos y enalenos

En un matraz seco de 5 ml se introduce el alenino o enaleno correspondiente (50 mg), bis(pinacolato)diboro (1.2 equiv) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %). Después de purgar el sistema con argón, se añade tolueno anhidro (1 ml) y MeOH anhidro (1 equiv). La mezcla se agita durante el tiempo y temperatura indicadas para cada compuesto. Posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade celita al crudo de reacción y se lleva a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc, lo que proporciona los alil- y alquilboronatos correspondientes (ver condiciones y resultados detallados para cada compuesto). Con respecto a la purificación de estos compuestos, resulta muy conveniente tener en cuenta que los boronatos tienden a descomponerse parcialmente durante la cromatografía al usar columnas demasiado largas o con tiempos de elución prolongados, probablemente debido a la hidrólisis de los mismos.

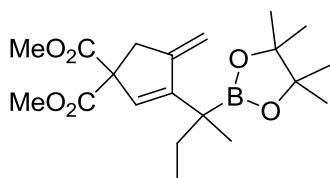
3.2.8. Datos experimentales de los alil- y alquilboronatos**3.2.8.1. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,5-aleninos (6a-f, 7a-d, 7f)****4-Metileno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6a)**

El compuesto **6a** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 4 h de reacción a 50 °C, usando un 10 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y

como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1. El producto es un aceite amarillo obtenido con un 62% de rendimiento aislado (80% calculado por RMN).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.88 (s ancho, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.14 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H), 1.19 (s ancho, 18H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.5 (C), 155.3 (C), 149.6 (C), 128.4 (CH), 104.9 (CH_2), 83.6 (C), 63.0 (C), 53.0 (CH_3), 39.2 (CH_2), 24.7 (CH_3), 24.4 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BO}_6$: 365.2129; encontrado: 365.2142.

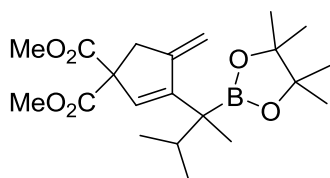
4-Metileno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6b)



El compuesto **6b** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 4 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 60% de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.89 (s ancho, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.22-3.06 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.20 (s ancho, 12H), 1.16 (s, 3H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.6 (C), 171.4 (C), 153.5 (C), 149.6 (C), 130.0 (CH), 104.9 (CH_2), 83.6 (C), 63.0 (C), 52.9 (CH_3), 39.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 24.9 (CH_3), 20.2 (CH_3), 8.8 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BO}_6$: 379.2286; encontrado: 379.2287.

3-(3-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butan-2-il)-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6c)

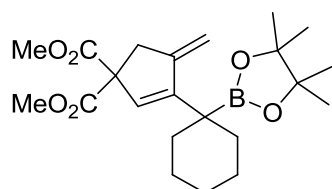


El compuesto **6c** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 14 h de reacción a -20 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1. El producto es un aceite amarillo obtenido con un 40% de rendimiento aislado. Cuando la reacción se llevó a cabo a 50 °C se observó la formación de un producto secundario que no pudo ser identificado ni separado de **6c**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.91 (s ancho, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 3.72 (s ancho, 3H), 3.71 (s ancho, 3H), 3.22-3.01 (m, 2H), 2.44 (sept, $J = 6.8$ Hz,

1H), 1.20 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.7 (C), 171.3 (C), 153.3 (C), 149.2 (C), 130.8 (CH), 105.9 (CH_2), 83.5 (C), 62.8 (C), 52.9 (CH_3), 52.8 (CH_3), 39.9 (CH_2), 30.0 (CH), 25.0 (CH_3), 24.6 (CH_3), 20.2 (CH_3), 16.7 (CH_3), 14.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{BO}_6\text{Na}$: 414.2298; encontrado: 414.2294.

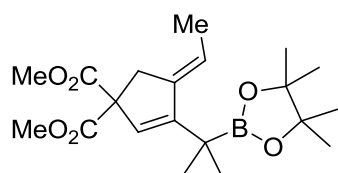
4-Metileno-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6d)



El compuesto **6d** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 4 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 14:1. El producto es un sólido blanco (P.f. 84-87 °C) obtenido con un 73% de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (s ancho, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.09 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H), 2.27-2.14 (m, 2H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.50-1.27 (m, 4H), 1.20 (s, 12H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.5 (C), 154.1 (C), 149.0 (C), 129.2 (CH), 106.0 (CH_2), 83.6 (C), 62.8 (C), 52.9 (CH_3), 39.8 (CH_2), 34.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 25.0 (CH_2), 24.9 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{BO}_6$: 405.2442; encontrado: 405.2456. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BO}_6$: C, 65.36; H, 8.23; encontrado: C, 65.09; H, 8.13.

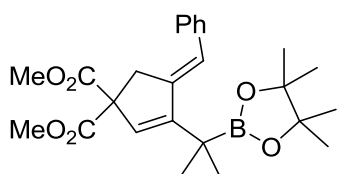
(E)-4-Etilideno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6e)



El compuesto **6e** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 51 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite amarillo con un 36% de rendimiento aislado. Se realimentó la reacción tras 46 h, utilizando un total de 10 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 2.2 equiv de bis(pinacolato)diboro). Se observó en los espectros de RMN la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.8 (s, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.14 (s ancho, 2H), 1.73-1.71 (m, 3H), 1.24 (s, 12H), 1.23 (s, 6H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.9 (C), 155.5 (C), 142.5 (C), 125.3 (CH), 115.5 (CH), 83.5 (C), 63.1 (C), 52.9 (CH_3), 36.1 (CH_2), 24.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 14.7 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BO}_6$: 379.2286; encontrado: 379.2280.

(E)-4-Bencilideno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6f)

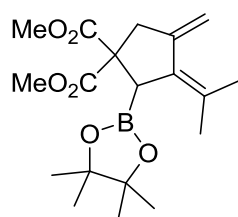


El compuesto **6f** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 1.5 h de reacción a temperatura ambiente (25 °C) y usando como eluyente un gradiente de una mezcla hexano/EtOAc de 12:1 a 10:1. El producto es un sólido blanco (P.f. 122-124 °C) obtenido con un 37% de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó de manera inequívoca mediante el análisis por difracción de rayos-X de un monocristal obtenido por evaporación lenta en hexano.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.30 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.42 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.21 (s, 12H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.5 (C), 156.9 (C), 143.5 (C), 137.9 (C), 128.6 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 121.1 (CH), 83.7 (C), 64.1 (C), 53.1 (CH_3), 38.5 (CH_2), 24.8 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BO}_6\text{Na}$: 463.2262; encontrado: 463.2270.

Los boronatos **7a**, **7b**, **7d** y **7f** no pudieron ser aislados como compuestos puros debido a su inestabilidad y a su rápida descomposición en disolución, lo cual impidió su caracterización completa.

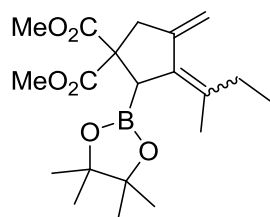
4-Metileno-3-(propan-2-ilideno)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7a)



El compuesto **7a** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 4 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1. El producto es un aceite amarillo obtenido con un 1% de rendimiento aislado (2% calculado por ^1H -RMN). Se utilizó un 10 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.10 (s ancho, 1H), 5.10 (s ancho, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.22 (dt, $J = 15.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.12 (s ancho, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.16 (s, 6H). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{BO}_6$: 365.2129; encontrado: 365.2138.

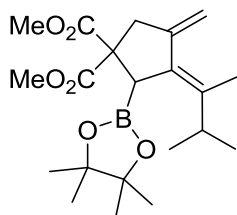
(Z,E)-3-(Butan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7b)



El compuesto **7b** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 4 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 3% de rendimiento aislado (7% calculado por RMN).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.08 (s ancho, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (dt, $J = 15.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.13 (s ancho, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BO}_6$: 379.2286; encontrado: 379.2289.

(E)-3-(3-Metilbutan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7c)

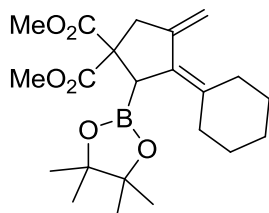


El compuesto **7c** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 14 h de reacción a -20 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1.

El producto es un aceite amarillo obtenido con un 13% de rendimiento aislado (20% calculado por ^1H -RMN).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.08 (s ancho, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.83 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.16 (s, 6H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.5 (C), 172.0 (C), 146.0 (C), 138.9 (C), 130.1 (C), 109.6 (CH_2), 83.4 (C), 59.8 (C), 52.8 (CH_3), 52.7 (CH_3), 41.5 (CH_2), 33.3 (CH), 25.0 (CH_3), 24.6 (CH_3), 20.2 (CH_3), 20.1 (CH_3), 14.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{BO}_6$: 393.2442; encontrado: 393.2445.

3-Ciclohexilideno-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7d)

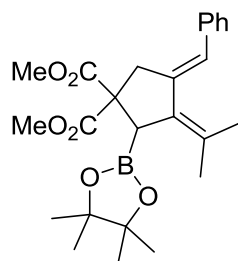


El compuesto **7d** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 4 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 14:1. El producto es un aceite incoloro obtenido

con un 7% de rendimiento aislado. En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (s ancho, 1H), 5.04 (s ancho, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.21-3.12 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.62-1.46 (m, 6H), 1.18 (s ancho, 6H), 1.17 (s ancho, 6H).

(E)-4-Bencilideno-3-(propan-2-ilideno)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (7f)

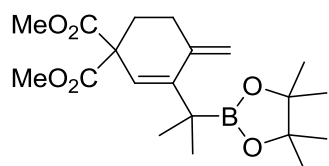


El compuesto **7f** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 1.5 h de reacción a temperatura ambiente (25 °C) y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 12:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 5% de rendimiento aislado. En los espectros de RMN se observó una descomposición parcial del compuesto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28 (m, 4H), 7.23-7.13 (m, 1H), 6.59 (s ancho, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.14 (s ancho, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.17 (s ancho, 6H), 1.16 (s ancho, 6H). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BO}_6\text{Na}$: 463.2262; encontrado: 463.2242.

3.2.8.2. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,6-aleninos (9a-e, 10b-d)

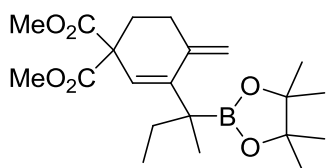
4-Metileno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclohex-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (9a)



El compuesto **9a** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 22 h de reacción a temperatura ambiente (25 °C) y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1. El producto es un sólido blanco (P.f. 69-72 °C) obtenido con un 45% de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (s, 1H), 5.0 (s ancho, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.18 (s ancho, 12H), 1.18 (s ancho, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.6 (C), 146.5 (C), 141.3 (C), 119.9 (CH), 111.2 (CH_2), 83.3 (C), 56.0 (C), 52.9 (CH_3), 30.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.5 (CH_3), 24.7 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BO}_6$: 379.2286; encontrado: 379.2289.

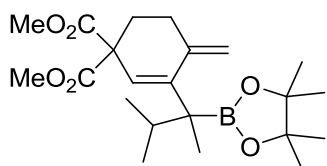
4-Metileno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butan-2-il)ciclohex-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (9b)



El compuesto **9b** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 4 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente un gradiente de una mezcla hexano/EtOAc de 15:1 a 10:1. El producto es un sólido blanco (P.f. 53-56 °C) obtenido con un 43% de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (s ancho, 1H), 5.03 (s ancho, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.20 (s ancho, 6H), 1.19 (s ancho, 6H), 1.33 (s, 3H), 0.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.7 (C), 171.8 (C), 144.0 (C), 141.4 (C), 121.8 (CH), 111.1 (CH_2), 83.2 (C), 56.2 (C), 52.9 (CH_3), 52.8 (CH_3), 30.9 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 24.8 (CH_3), 24.8 (CH_3), 21.0 (CH_3), 8.3 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{BO}_6$: 393.2442; encontrado: 393.2443.

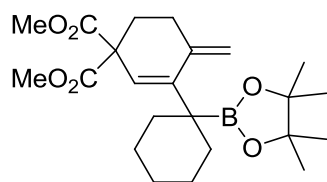
3-(3-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butan-2-il)-4-metilenociclohex-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (9c)



El compuesto **9c** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 24 h de reacción a temperatura ambiente (25 °C) y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 12% de rendimiento aislado.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.74 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.8 (C), 171.6 (C), 145.0 (C), 141.6 (C), 121.8 (CH), 111.7 (CH_2), 83.1 (C), 56.4 (C), 52.9 (CH_3), 52.8 (CH_3), 31.5 (CH_2), 30.8 (CH), 29.6 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.6 (CH_3), 20.2 (CH_3), 17.3 (CH_3), 15.9 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BO}_6\text{Na}$: 429.2418; encontrado: 429.2401.

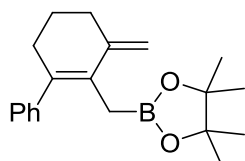
4-Metileno-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexil)ciclohex-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (9d)



El compuesto **9d** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 1 h de reacción a temperatura ambiente (25 °C) y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1. El producto es un sólido blanco (P.f. 57-60 °C) obtenido con un 57% de rendimiento aislado. En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.73 (s, 6H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.77-1.31 (m, 8H), 1.20 (s, 12H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.7 (C), 146.0 (C), 141.1 (C), 120.8 (CH), 112.2 (CH_2), 83.2 (C), 56.3 (C), 52.9 (CH_3), 34.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 27.0 (CH_2), 24.9 (CH_3), 24.5 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{BO}_6\text{Na}$: 441.2418; encontrado: 441.2419.

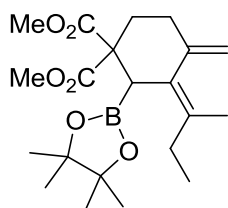
2-((2-Fenil-6-metilenociclohex-1-enil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (9e)



El compuesto **9e** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 24 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 30:1. El producto es un aceite amarillo obtenido con un 12% de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.26 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.91 (s ancho, 1H), 4.80 (s ancho, 1H), 2.50-2.40 (m, 4H), 1.80 (quint, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.21 (s ancho, 12H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 145.9 (C), 144.7 (C), 138.0 (C), 129.9 (C), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 126.4 (CH), 108.3 (CH_2), 83.2 (C), 33.7 (CH_2), 33.1 (CH_2), 29.9 (CH_2), 24.8 (CH_3), 23.9 (CH_2). HRMS-EI+: $[\text{M}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BO}_6$: 310.2104; encontrado: 310.2092.

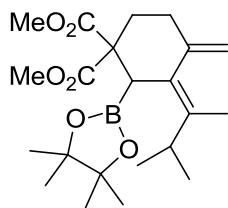
(E)-3-(Butan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (10b)



El compuesto **10b** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 3 h de reacción a temperatura ambiente (25 °C) y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1. El producto es un sólido blanco obtenido con un 4% de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOE. También se observó su estereoisómero, pero no pudo ser aislado debido a su obtención con muy bajo rendimiento y también a su descomposición parcial.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4.96-4.94 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (s ancho, 1H), 2.42-2.34 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 6H), 1.13 (s, 6H), 1.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.8 (C), 171.9 (C), 146.0 (C), 133.4 (C), 129.0 (C), 112.3 (CH_2), 83.6 (C), 57.5 (C), 52.8 (CH_3), 52.4 (CH_3), 33.2 (CH_2), 29.9 (CH_2), 27.1 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.5 (CH_3), 19.9 (CH_3), 12.9 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{BO}_6\text{Na}$: 415.2262; encontrado: 415.2257.

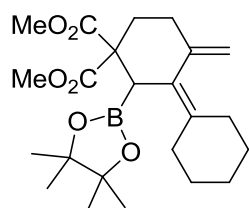
(E)-3-(3-Metilbutan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (10c)



El compuesto **10c** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 24 h de reacción a temperatura ambiente (25 °C) y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1. El producto es un sólido blanco obtenido con un 35% de rendimiento aislado (41% calculado por ^1H -RMN). La configuración del doble enlace se determinó de forma inequívoca mediante un experimento NOE y análisis por difracción de rayos-X de un monocristal obtenido por evaporación lenta en hexano. El estereoisómero (Z) se obtuvo mezclado con el (E) en una fracción de columna con un rendimiento del 6% (calculado por ^1H -RMN) y no pudo ser aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.98-4.94 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.48 (s ancho, 1H), 3.10 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.45-2.15 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.12 (s, 6H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.8 (C), 171.9 (C), 146.3 (C), 136.8 (C), 128.2 (C), 112.7 (CH_2), 83.1 (C), 57.4 (C), 52.8 (CH_3), 52.5 (CH_3), 33.2 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.5 (CH), 25.1 (CH_3), 24.4 (CH_3), 21.2 (CH_3), 20.5 (CH_3), 13.9 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BO}_6\text{Na}$: 429.2418; encontrado: 429.2412. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BO}_6$: C, 65.03; H, 8.68; encontrado: C, 64.92; H, 8.61.

6-Metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,1'-bi(ciclohexilideno)-3,3-dicarboxilato de dimetilo (10d)

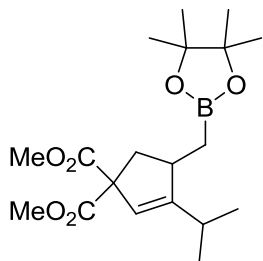


El compuesto **10d** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 1 h de reacción a temperatura ambiente (25 °C) y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1. El producto es un aceite amarillo obtenido con un 40% de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.89 (s ancho, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.45 (s ancho, 1H), 2.48-2.24 (m, 5H), 2.23-2.07 (m, 3H), 1.58-1.52 (m, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.14 (s, 6H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.7 (C), 171.8 (C), 145.9 (C), 136.3 (C), 126.7 (C), 111.3 (CH_2), 83.1 (C), 57.6 (C), 52.8 (CH_3), 33.4 (CH_2), 32.2 (CH_2), 30.8 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.6 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.1 (CH_3), 24.5 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BO}_6$: 419.2599; encontrado: 419.2599.

3.2.8.3. Datos experimentales de los alil- y alquilboronatos procedentes de los 1,5-enalenos (12a-c, 13a-b)

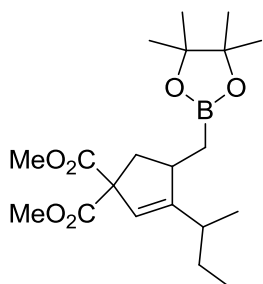
3-Isopropil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12a)



El compuesto **12a** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 3 h de reacción a 70 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 52% de rendimiento (calculado por ^1H -RMN). En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.36 (s ancho, 1H), 3.70 (s ancho, 3H), 3.70 (s ancho, 3H), 3.06-2.92 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.4, 7.9$ Hz, 1H), 2.30 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.22 (s ancho, 12H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.08-1.00 (m, 1H), 0.68 (dd, $J = 15.4, 10.3$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.7 (C), 172.3 (C), 160.6 (C), 118.9 (CH), 83.3 (C), 64.8 (C), 52.7 (CH_3), 52.6 (CH_3), 41.1 (CH), 40.3 (CH_2), 27.2 (CH), 25.1 (CH_3), 24.9 (CH_3), 21.6 (CH_3), 21.0 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{BO}_6$: 367.2286; encontrado: 367.2295.

3-sec-Butil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12b)

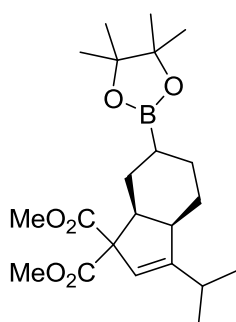


El compuesto **12b** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 16 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 30% de rendimiento (calculado por ^1H -RMN). Se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros, presentes en proporción 60:40 (calculada mediante ^1H -RMN).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.39-5.37 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.79 (dd, $J = 13.3, 7.9$ Hz, 2H), 2.22 (quint, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.95 (dd, $J = 13.3, 7.8$ Hz, 2H), 1.67-1.27

(m, 2H), 1.23 (s ancho, 24H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.68 (dd, $J = 15.5, 10.4$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.7 (C), 172.6 (C), 172.4 (C), 172.3 (C), 159.6 (C), 159.1 (C), 120.2 (CH), 119.3 (CH), 83.3 (C), 64.9 (C), 64.8 (C), 52.7 (CH_3), 52.7 (CH_3), 41.6 (CH), 41.4 (CH), 40.3 (CH_2), 40.2 (CH_2), 34.5 (CH), 33.1 (CH), 28.1 (CH_2), 27.6 (CH_2), 25.1 (CH_3), 24.9 (CH_3), 19.7 (CH_3), 17.8 (CH_3), 12.3 (CH_3), 10.3 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{BO}_6$: 381.2442; encontrado: 381.2442.

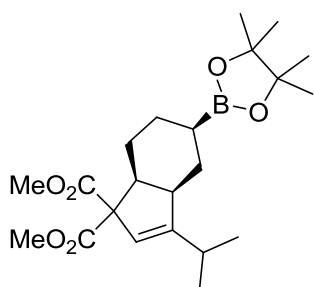
(3aS*,7aS*)-3-Isopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12c_1)



El compuesto 12c_1 se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 7 h de reacción a 50°C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1. El producto es un sólido blanco obtenido con un 12% de rendimiento aislado. La configuración relativa de los carbonos involucrados en la fusión de los ciclos se determinó mediante un experimento NOESY, en el cual se observó un NOE entre los correspondientes protones de dichos carbonos. En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.42 (s ancho, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.93 (dt, $J = 12.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.25 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 1H), 1.17 (s ancho, 12H), 1.12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.10-0.94 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87-0.74 (m, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.3 (C), 170.5 (C), 157.5 (C), 119.5 (CH), 83.0 (C), 68.5 (C), 52.5 (CH_3), 52.1 (CH_3), 45.2 (CH), 43.1 (CH), 27.4 (CH), 25.3 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.9 (CH_3), 24.8 (CH_3), 24.0 (CH_2), 21.7 (CH_3), 20.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{BO}_6$: 407.2599; encontrado: 407.2597.

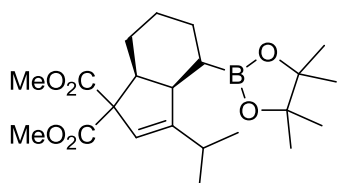
(3aS*,7aS*)-3-Isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12c₂)



El compuesto **12c₂** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 7 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1. El producto es un sólido blanco (P.f. 104-107 °C) obtenido con un 7% de rendimiento aislado (10% calculado por ¹H-RMN). La configuración relativa de los carbonos involucrados en la fusión de los ciclos se determinó mediante un experimento NOESY, en el cual se observó un NOE entre los correspondientes protones de dichos carbonos. La configuración relativa del grupo Bpin también se estableció mediante un experimento NOESY. En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.31 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.42 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.61-1.40 (m, 2H), 1.20 (s, 12H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94-0.83 (m, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.3 (C), 171.9 (C), 160.2 (C), 119.1 (CH), 83.1 (C), 68.1 (C), 52.7 (CH₃), 52.3 (CH₃), 45.5 (CH), 42.5 (CH), 27.8 (CH₂), 27.5 (CH), 25.0 (CH₃), 24.8 (CH₃), 23.6 (CH₂), 23.3 (CH₂), 21.7 (CH₃), 20.8 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₂₂H₃₆BO₆: 407.2599; encontrado: 407.2617.

(3aS*,7aS*)-3-Isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidroindeno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (12c₃)



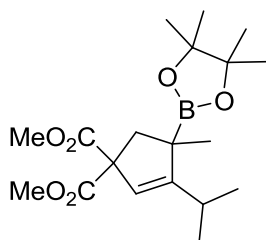
El compuesto **12c₃** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 7 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1. El producto es un sólido blanco

obtenido con un 30% de rendimiento aislado (33% calculado por ¹H-RMN). La configuración relativa de los carbonos involucrados en la fusión de los ciclos se determinó mediante un experimento NOESY, en el cual se observó un NOE entre los

correspondientes protones de dichos carbonos. En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.52 (s ancho, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 2.12 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.21-1.13 (m, 3H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.3 (C), 170.3 (C), 158.4 (C), 120.7 (CH), 83.3 (C), 68.0 (C), 52.5 (CH_3), 52.2 (CH_3), 46.1 (CH), 45.9 (CH), 27.5 (CH), 26.1 (CH_2), 25.2 (CH_3), 24.6 (CH_3), 24.2 (CH_2), 24.2 (CH_3), 23.7 (CH_2), 22.4 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$: Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BO}_6\text{Na}$: 429.2418; encontrado: 429.2415.

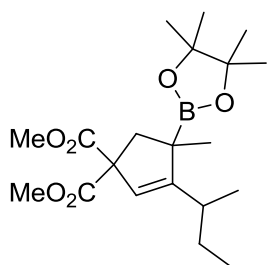
3-Isopropil-4-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (13a)



El compuesto **13a** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 3 h de reacción a 70 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 11% de rendimiento (calculado por ^1H -RMN). En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.40 (s ancho, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.30 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.09 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.19 (s ancho, 12H), 1.13 (s ancho, 3H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.9 (C), 172.2 (C), 161.8 (C), 118.7 (CH), 83.5 (C), 65.1 (C), 52.7 (CH_3), 52.5 (CH_3), 44.1 (CH_2), 27.9 (CH), 24.9 (CH_3), 24.8 (CH_3), 23.3 (CH_3), 22.9 (CH_3), 22.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BO}_6\text{Na}$: 389.2105; encontrado: 389.2101.

3-sec-Butil-4-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (13b)



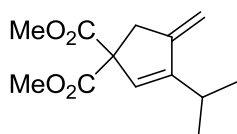
El compuesto **13b** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 16 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 31% de rendimiento (calculado por ^1H -RMN). Se obtuvo como mezcla de dos diastereoisómeros, en proporción 55:45 (calculada por ^1H -RMN). En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.37 (s ancho, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.11 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.19 (s ancho, 24H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 173.0 (C), 172.8 (C), 172.5 (C), 160.9 (C), 160.7 (C), 119.1 (CH), 119.0 (CH), 83.5 (C), 83.5 (C), 65.1 (C), 52.8 (CH_3), 52.8 (CH_3), 52.6 (CH_3), 52.5 (CH_3), 43.9 (CH_2), 43.7 (CH_2), 34.6 (CH), 34.5 (CH), 30.1 (CH_2), 29.8 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.9 (CH_3), 24.8 (CH_3), 24.8 (CH_3), 22.9 (CH_3), 22.5 (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.6 (CH_3), 12.2 (CH_3), 12.1 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{BO}_6$: 381.2442; encontrado: 381.2449.

3.2.8.4. Datos experimentales de otros compuestos obtenidos (14a-b)

Como resultado de las reacciones de ciclación borilativa de los 1,5-enalenos **11a** y **11b**, además se obtuvieron los productos de β -eliminación que se muestran a continuación:

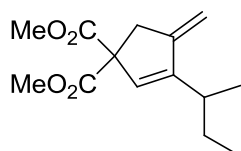
3-Isopropil-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (14a)



El compuesto **14a** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 3 h de reacción a 70 °C y usando como eluyente una mezcla

hexano/EtOAc 20:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 20% de rendimiento aislado. Este producto de cicloisomerización está descrito en la bibliografía.^{229f}

3-sec-Butil-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (14b)



El compuesto **14b** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 3.2.7, pág. 218), tras 16 h de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1. El producto es un aceite incoloro obtenido con un 20% de rendimiento aislado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (s ancho, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 3.73 (s ancho, 3H), 3.73 (s ancho, 3H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 171.6 (C), 171.5 (C), 153.6 (C), 150.0 (C), 129.0 (CH), 103.4 (CH₂), 63.4 (C), 53.0 (CH₃), 53.0 (CH₃), 38.7 (CH₂), 32.7 (CH), 28.8 (CH₂), 19.3 (CH₃), 11.7 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₁₄H₂₁O₄: 253.1460; encontrado: 253.1461.

4. Ciclación borilativa de 1,7-eninos catalizada por paladio

4.1. Preparación de los derivados propargílicos y homopropargílicos

El **propargilmalonato de dimetilo** (Fluka), el **malonato de dimetilo** (Aldrich), el **alilmalonato de dietilo** (Aldrich), la ***N*-(*terc*-butoxycarbonil)-*p*-toluenosulfonamida** (TCI) y el **bis(fenilsulfonil)metano** (Fluorochem) están disponibles comercialmente y se utilizaron sin previa purificación.

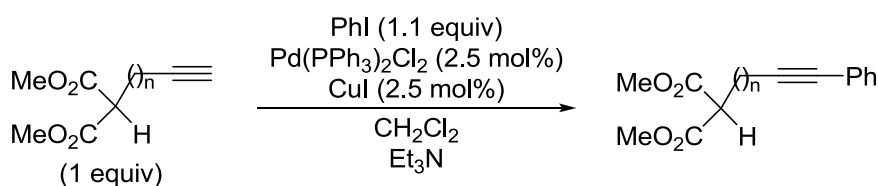
El **2-(but-2-inil)malonato de dimetilo** se preparó mediante una reacción de alquilación, descrita en el **Esquema 148**, de la **sección 3.1.1** de esta *Parte experimental* (pág. 199).

El **2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo**³⁴² y el **2-(4-fenilbut-3-inil)malonato de dimetilo**³⁵² se prepararon mediante una reacción de acoplamiento de

²²⁹ (f) Närhi, K.; Franzén, J.; Bäckvall, J-E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6937-6943.

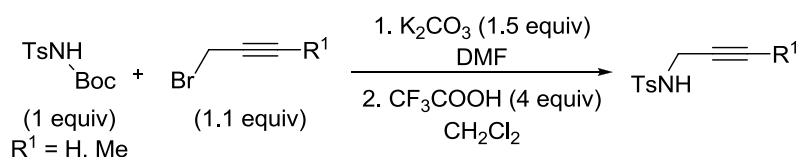
³⁴² Schiller, R.; Pour, M.; Fáková, H.; Kuneš, J.; Císařová, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6761-6765.

Sonogashira, como se muestra en el **Esquema 158**. El procedimiento de preparación se encuentra detallado en la **sección 3.2.1** de esta *Parte experimental* (pág. 206).



Esquema 158

La ***N*-(prop-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida**³⁵³ y la ***N*-(but-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida**³⁵⁴ se prepararon como se muestra en el siguiente esquema y se detalla a continuación:



Esquema 159

Se prepara una suspensión de K₂CO₃ (1.5 equiv) en DMF anhidra bajo argón y se enfría a 0 °C. A esta suspensión se le añade lentamente una disolución de la *N*-Boc-*p*-toluenosulfonamida (1 equiv) en DMF anhidra bajo argón y se agita a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añade poco a poco el bromuro correspondiente (1.1 equiv) y agita la reacción hasta su finalización (se comprueba por TLC). Una vez finalizada, se añade Et₂O y se lava la fase orgánica con agua (3 veces). Se extrae la fase acuosa con Et₂O (2 veces) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se rota el disolvente a presión reducida. El sólido resultante se utiliza en el siguiente paso de reacción sin previa purificación. Se disuelve el sólido en DCM anhidro bajo argón y se añade lentamente el ácido trifluoroacético (4 equiv) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante la noche y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (4:1), lo que conduce a los productos esperados con altos rendimientos.

³⁵² Descrito en la **sección 4.4.1** de esta *Parte experimental* (pág. 246).

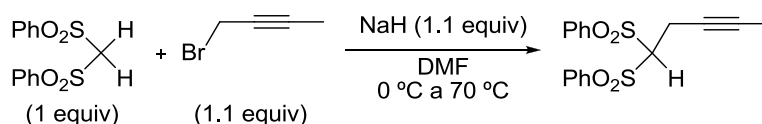
³⁵³ Kavanagh, Y.; Chaney, C. M.; Muldoon, J.; Evans, P. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 8601-8604.

³⁵⁴ Zhang, Q.; Xu, W.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1505-1507.

***N*-(Prop-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida:** ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 6.0 Hz, 2.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10 (t, J = 2.5 Hz, 1H).

***N*-(But-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida:** ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dd, J = 8.0 Hz, 0.6 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.0 Hz, 0.6 Hz, 2H), 4.52 (t ancho, J = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (t, J = 2.2 Hz, 3H).

El **5,5-bis(fenilsulfonil)-2-pentino**³⁵⁵ se sintetizó mediante una reacción de alquilación, esquematizada y detallada a continuación:



Esquema 160

Se prepara una suspensión de NaH (0.89 g, 22.27 mmol, 1.1 equiv) en DMF anhidra (20 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. Por otro lado, se prepara una disolución del bis(fenilsulfonil)metano (6 g, 20.24 mmol, 1 equiv) en DMF anhidra (15 ml) bajo argón, se añade lentamente a la suspensión ya enfriada y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Seguidamente, se añade poco a poco el 1-bromo-2-butino (2 ml, 22.27 mmol, 1.1 equiv) y se agita la mezcla a 70 °C durante 17 horas. A continuación, se añade DCM (20 ml) y agua (20 ml), se extrae la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con agua (5 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna en sílicagel usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (gradiente de 6:1 a 1:1), para dar un 26 % de rendimiento del **5,5-bis(fenilsulfonil)-2-pentino**.

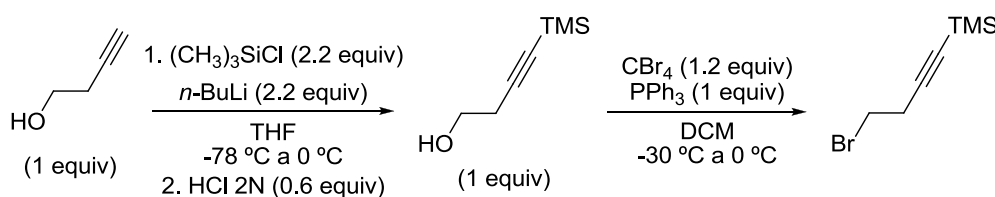
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.96 (m, 4H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 4.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.08 (dc, J = 6.1 Hz, 2.4 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 2.4 Hz, 3H).

³⁵⁵ Cabello, N.; Jiménez-Núñez, E.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 25, 4217-4223.

El ***p*-toluenosulfonato de but-3-inilo**³⁴³ y ***p*-toluenosulfonato de pent-3-inilo**³⁵⁶ se sintetizaron a partir de los correspondientes alcoholes, mediante una reacción de tosilación utilizando las condiciones estándar mencionadas anteriormente en el **Esquema 153** de la **sección 3.2.1** de esta *Parte experimental* (pág. 206).

***p*-Toluenosulfonato de pent-3-inilo:** ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.72 (s, 3H).

El **4-bromo-1-trimetilsilil-1-butino** se preparó mediante la metodología descrita en la bibliografía,³⁵⁷ como se muestra en el **Esquema 161** y se detalla a continuación.



Esquema 161

Se prepara una disolución del 3-buten-1-ol (2.16 ml, 28.53 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (285 ml) bajo argón y se enfría a -78 °C. Se añade el *n*-BuLi (1.97 M en hexano, 32 ml, 62.78 mmol, 2.2 equiv) por cánula. Se agita durante 2 horas a esta temperatura, y se añade lentamente el clorotrimetilsilano (8 ml, 62.78 mmol, 2.2 equiv). Una vez añadido, se lleva a cabo la reacción a 0 °C durante una hora. A continuación, se añade poco a poco HCl 2N (8.56 ml, 17.12 mmol, 0.6 equiv) y se agita a 0 °C durante 30 minutos. Seguidamente, se añade Et₂O y se extrae la fase acuosa con Et₂O (3 x 20 ml). El combinado de las fases orgánicas se lava primero con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y después con una disolución saturada de NaCl (10 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose el **4-trimetilsilil-3-buten-1-ol**³⁵⁷ (3.33 g, 82 % de rendimiento). Posteriormente, se lleva a cabo la bromación del alcohol. Para ello, se prepara una disolución del **4-trimetilsilil-3-buten-1-ol** (1 g, 7.04 mmol, 1 equiv) en DCM anhidro (20 ml) bajo argón y se enfría a -30 °C. A esta disolución se añade el CBr₄ (2.8 g, 8.45 mmol,

³⁴³ Jana, G. K.; Sinha, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1994-1996

³⁵⁶ Ren, X.; Turos, E.; Lake, C. H.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6468-6483.

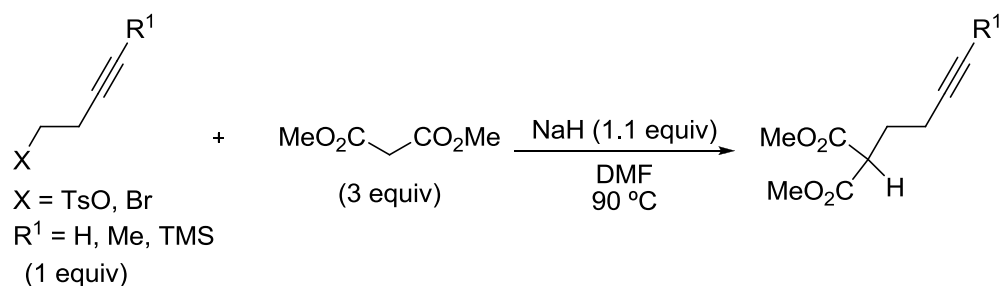
³⁵⁷ Dieter, R. K.; Chen, N. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5674-5678.

1.2 equiv) y se agita vigorosamente durante 10 minutos. Después, se adiciona lentamente una disolución de la PPh_3 (1.85 g, 7.04 mmol, 1 equiv) en DCM anhidro (8 ml) bajo argón, y se agita 2 horas a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y una hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez terminada la reacción, se filtra el crudo a través de una pequeña cantidad de sílicagel, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano) para obtener el **4-bromo-1-trimetilsilil-1-butino**³⁵⁷ (0.534 g, 37 % de rendimiento).

4-Trimetilsilil-3-butin-1-ol: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.68 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 2.47 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.42 (s, 9H).

4-Bromo-1-trimetilsilil-1-butino: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 2.74 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 1.44 (s, 9H).

El **2-(but-3-inil)malonato de dimetilo**,³⁴⁵ el **2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo**,³⁵⁸ y el **2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)malonato de dimetilo**³⁵⁹ se sintetizaron a partir del **p-toluenosulfonato de but-3-inilo**, el **p-toluenosulfonato de pent-3-inilo** y el **4-bromo-1-trimetilsilil-1-butino** respectivamente, mediante una reacción de alquilación, esquematizada y detallada a continuación:



Esquema 162

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 0.86 g, 2.14 mmol, 1.1 equiv) en DMF anhidra (4 ml) bajo argón y se enfría a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se prepara una disolución del malonato de dimetilo (0.7 ml, 5.85 mmol, 3 equiv) en DMF anhidra (1 ml) y se añade gota a gota a la suspensión anterior. Se agita la mezcla a temperatura

³⁴⁵ Casey, C. P.; Dzwiniel, T. L.; Kraft, S.; Guzei, I. A. *Organometallics* **2003**, 22, 3915-3920.

³⁵⁷ Dieter, R.K.; Chen, N. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5674-5678.

³⁵⁸ Takimoto, M.; Mizuno, T.; Mori, M.; Sato, Y. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7589-7597.

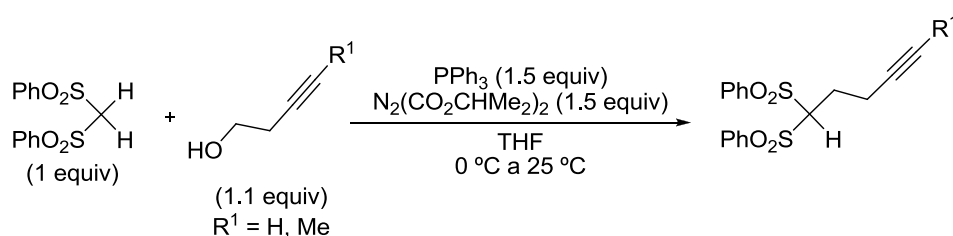
³⁵⁹ Descrito en la **sección 4.4.1** de esta *Parte experimental* (pág. 247).

ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añade una disolución del correspondiente derivado homopropargílico (1.95 mmol, 1 equiv) en DMF anhidra (1 ml) y se calienta la reacción a 90 °C. La reacción se sigue mediante TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Tras finalizar la reacción, se añade agua (15 ml) y Et₂O (15 ml). La fase acuosa se separa y se extrae 3 veces con Et₂O (5 ml). La fase orgánica se lava 3 veces con una disolución de HCl al 10% (5 ml), 2 veces con agua (5ml) y una vez con una disolución saturada de NaCl (5 ml), se seca con Mg₂SO₄ anhidro y se filtra. Se elimina totalmente el disolvente a presión reducida, y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc.

2-(But-3-inil)malonato de dimetilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.76 (s, 6H), 3.62 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 7 Hz, 3 Hz, 2H), 2.14 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2 Hz, 1H).

2-(Pent-3-inil)malonato de dimetilo: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 6 H), 3.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 2.24-2.20 (m, 2 H), 2.12-2.03 (m, 2 H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H).

El **5,5-bis(fenilsulfonil)-1-pentino**³⁶⁰ y el **6,6-bis(fenilsulfonil)-2-hexino**³⁶¹ se prepararon mediante una reacción de tipo Mitsunobu a partir de los correspondientes alcoholes, como se muestra en el **Esquema 163** y se explica a continuación.



Esquema 163

Se prepara una disolución del alcohol homopropargílico correspondiente (5.57 mmol, 1.1 equiv) y de PPh₃ (1.99 g, 7.59 mmol, 1.5 equiv) en THF anhidro (56 ml) bajo argón y se añade lentamente a una disolución del bis(fenilsulfonil)metano (1.5 g, 5.06 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (25 ml) bajo argón previamente enfriado a 0 °C. A

³⁶⁰ Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Castellanos, E.; Viso, A.; Baile, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1517-1533.

³⁶¹ Descrito en la **sección 4.4.1** de esta *Parte Experimental* (pág. 247).

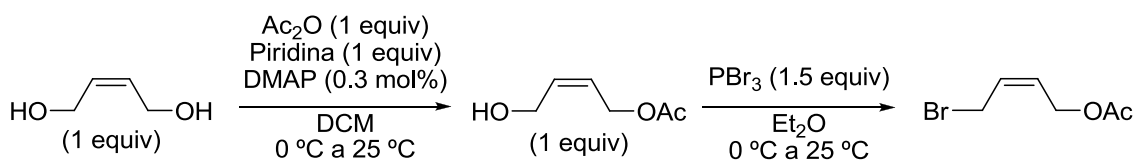
continuación, se añade poco a poco el diisopropilazodicarboxilato (1.5 ml, 7.59 mmol, 1.5 equiv) y se agita la mezcla a temperatura ambiente y en ausencia de luz hasta completar la reacción (se comprueba por TLC). Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida. Antes de purificar el crudo por columna, se precipita el óxido de trifenilfosfina, obtenido como subproducto de reacción, con ciclohexano. Seguidamente, el crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/DCM (gradiente de 1:3 a 0:1). Los productos deseados se obtienen como sólidos blancos con rendimientos aproximados del 50 %.

5,5-bis(fenilsulfonil)-1-pentino: ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 - 7.93 (m, 4H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 4H), 4.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 2.61 (td, J = 6.8 Hz, 2.6 Hz, 2H), 2.38 (c, J = 6.5 Hz, 2H), 1.93 (t, J = 2.6 Hz, 1H).

4.2. Preparación de los derivados alílicos y homoalílicos

El **alilmalonato de dietilo** (Alfa Aesar) y el **bis(fenilsulfonil)metano** (Fluorochem) son comerciales y se utilizaron sin previa purificación.

El **acetato de (Z)-4-bromo-2-butenilo**³⁶² se preparó a partir del *cis*-2-butenio-1,4-diol mediante una reacción de acetilación y posterior bromación, como se muestra en el siguiente esquema y se detalla a continuación:



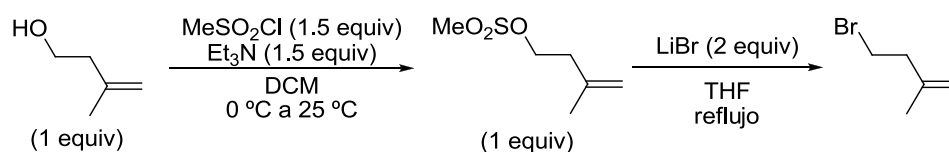
Se prepara una disolución del *cis*-2-butenio-1,4-diol (3.7 ml, 45.4 mmol, 1 equiv) y el DMAP (0.02 g, 0.16 mmol, 0.3 mol%) en DCM anhidro (25 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. Seguidamente se añade la piridina (3.6 ml, 45.4 mmol, 1 equiv) y a continuación y muy lentamente se añade el anhídrido acético (4.3 ml, 45.4 mmol, 1 equiv). La mezcla se agita la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez finalizada, se añade HCl acuoso al 10% hasta pH ácido. Se extrae la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con HCl

³⁶² Kabbaj, Y.; Lazrek, H. B.; Barascut, J. L.; Imbach, J. L. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2005**, *24*, 161-172.

acuoso al 10% (5 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano/ EtOAc (2:1), lo que proporciona acetato de (Z)-4-hidroxi-2-butenilo con un 32 % de rendimiento. Para la reacción de bromación, se prepara una disolución del acetato de (Z)-4-hidroxi-2-butenilo (1.92 g, 14.75 mmol, 1 equiv) en Et_2O anhidro (15 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. Posteriormente se añade lentamente el PBr_3 (2.1 ml, 22.13 mmol, 1.5 equiv) y se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Por último, se añade una disolución de NaHCO_3 al 5% a 0 °C hasta que cesa el burbujeo, se añade Et_2O (15 ml) y se lava la fase orgánica 3 veces con NaHCO_3 al 5%. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente hasta sequedad para dar el **acetato de (Z)-4-bromo-2-butenilo** con un 88 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (dtt, $J = 10.7$ Hz, 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 10.7$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1.3 Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H).

El **4-bromo-2-metil-1-buten**³⁶³ se sintetizó siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía y que se detalla a continuación:



Esquema 165

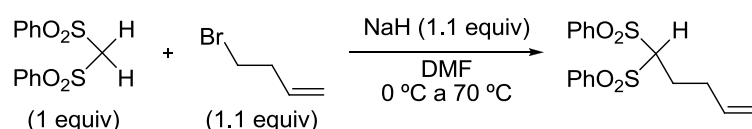
En un matraz de 3 bocas se prepara una disolución del 3-metil-3-buten-1-ol (9 ml, 89.13 mmol, 1 equiv) en DCM anhidro (180 ml) bajo argón, se enfría a 0 °C y se añade poco a poco la Et_3N (18.6 ml, 133.7 mmol, 1.5 equiv). Se añade a continuación gota a gota el cloruro de mesilo (10.4 ml, 133.7 mmol, 1.5 equiv) en DCM anhidro (45 ml) mediante un embudo de adición. Una vez terminada la adición, la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y en ausencia de luz. Seguidamente, se trata el crudo de reacción con 180 ml de una disolución saturada de NH_4Cl , la fase orgánica

³⁶³ Leach, A. G.; Wang, R.; Wohlhieter, G. E.; Khan, S. I.; Jung, M. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4271-4278.

se lava con una disolución saturada de NH_4Cl (3 x 100 ml) y con una disolución saturada de NaCl (1 x 100 ml). A continuación, se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El aceite resultante se disuelve en THF anhidro (112 ml) bajo argón. Por último, se añade el LiBr previamente secado (15.5 g, 178.3 mmol, 2 equiv) y mantiene la mezcla de reacción durante 14 horas a reflujo y en ausencia de luz. Una vez finalizada la reacción, se enfría a temperatura ambiente y se añade agua (80 ml). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (80 ml), se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida para obtener un 25 % de rendimiento del **4-bromo-2-metil-1-buteno**. Es importante que la manipulación del producto se haga en ausencia de luz ya que este compuesto es fotosensible.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.85 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 3.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H).

El **5,5-bis(fenilsulfonil)-1-penteno** se sintetizó mediante una reacción de alquilación como se muestra en el **Esquema 166** y se detalla a continuación:



Esquema 166

Se prepara una suspensión de NaH (0.297 g, 7.42 mmol, 1.1 equiv) en DMF anhidra (10 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. Por otro lado, se prepara una disolución del bis(fenilsulfonil)metano (2 g, 6.75 mmol, 1 equiv) en DMF anhidra (6 ml) bajo argón, se añade lentamente a la suspensión ya enfriada y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, se añade poco a poco el 4-bromo-1-buteno (0.75 ml, 7.42 mmol, 1.1 equiv) y se agita la reacción a 70 °C durante 17 horas. A continuación, se añade DCM (10 ml) y agua (10 ml), se separan las fases y se extrae la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml). El combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con agua (8 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna en sílicagel, usando como eluyente una mezcla

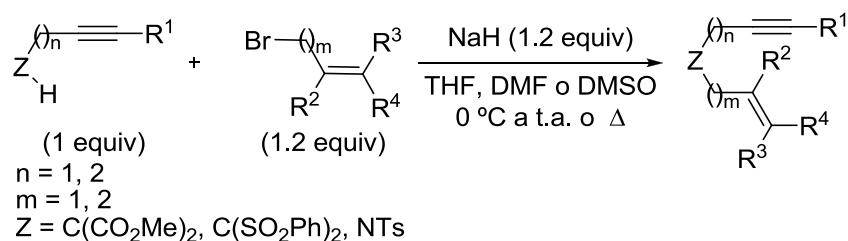
hexano/EtOAc (2:1), para obtener un 72 % de rendimiento del **5,5-bis(fenilsulfonil)-1-penteno**.³⁶⁴

4.3. Síntesis de los 1,7-eninos (15a-k, 17a-j)

La síntesis de los 1,7-eninos se llevó a cabo de acuerdo con los dos procedimientos que se va a detallar a continuación, salvo el **acetato de 1-[(*terc*-butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)**, el cual se preparó a partir del **2-hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (17k)** cuya síntesis se encuentra perfectamente descrita en la bibliografía³⁶⁵ y se detalla tras los procedimientos generales.

La síntesis de 1,7-eninos (**15a-k**, **17a-g**, **17i-j**) se ha llevado a cabo mediante 2 procedimientos de alquilación muy similares, que se detallan a continuación:

— **Método A:** Este método se utilizó para sintetizar los 1,7-eninos **15a-h**, **15j-k**, **17a-e**, **17g** y **17i-j**.



Esquema 167

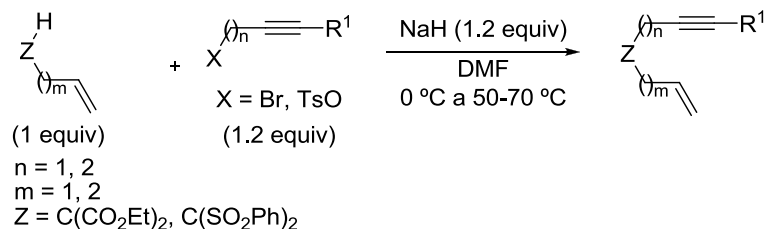
Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en THF, DMF o DMSO anhidro (los disolventes y volúmenes utilizados se especifican para cada sustrato preparado) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del derivado propargílico u homopropargílico correspondiente (1 equiv) en un pequeño volumen del disolvente utilizado, y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1.2 equiv) en un pequeño volumen del disolvente utilizado y se mantiene la mezcla a la temperatura necesaria en cada caso. La reacción se sigue mediante TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. El tratamiento a seguir una vez finalizada

³⁶⁴ Descrito en la **sección 4.4.2** de esta *Parte experimental* (pág. 248).

³⁶⁵ Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762-10771.

la reacción depende del disolvente que se ha usado. Si el disolvente es THF, se elimina la mayor parte del mismo a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo agua y Et₂O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et₂O. Si el disolvente es DMF, el crudo de reacción se diluye con agua y DCM, se separa la fase acuosa y se extrae repetidas veces con DCM. El combinado de fases orgánicas se lava al menos 5 veces con agua y 2 veces con una disolución saturada de NaCl. Si el disolvente es DMSO, se le añade al crudo de reacción una cantidad suficiente de una disolución saturada de NH₄Cl y Et₂O. Se separa la fase acuosa y se extrae varias veces con Et₂O. En todos los casos, la combinación de las fases orgánicas se seca finalmente sobre Mg₂SO₄ anhidro y se filtra. Se elimina totalmente el disolvente a presión reducida, y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna (usando como eluyente hexano/EtOAc) o mediante recristalización.

— **Método B:** Este método se utilizó para sintetizar los 1,7-eninos **15i** y **17f**.



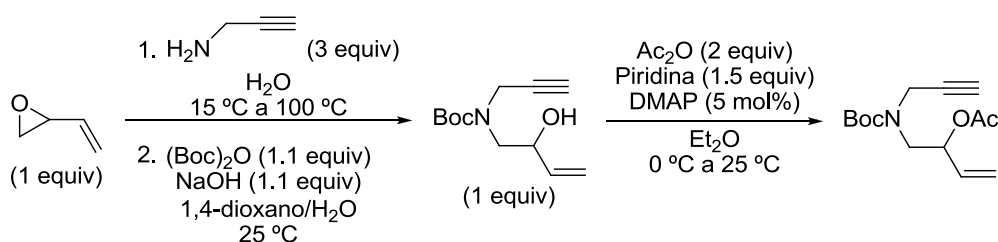
Esquema 168

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en DMF anhidra (los volúmenes utilizados se especifican para cada sustrato preparado) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del derivado alílico u homoalílico correspondiente (1 equiv) en un pequeño volumen del disolvente utilizado, y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1.2 equiv) en un pequeño volumen del disolvente utilizado y se calienta a la temperatura necesaria para cada caso. La reacción se sigue mediante TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. Tras finalizar la reacción, se diluye el crudo añadiendo agua y Et₂O o DCM (depende de la polaridad del producto sintetizado). La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et₂O o DCM. La combinación de las fases orgánicas se lava al menos 5 veces con agua y 2 veces con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro y se filtra. Se elimina totalmente el disolvente a presión reducida y el

crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc.

Nota: algunos de los 1,7-eninos sintetizados se han preparado utilizando ambos métodos. Experimentalmente se ha observado que el **Método A** resulta más conveniente que el **Método B**, ya que los rendimientos son más elevados.

El **acetato de 1-[(*tert*-butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)** se preparó a partir del **2-hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de *tert*-butilo (17k)**, cuya síntesis se encuentra perfectamente descrita en la bibliografía³⁶⁵ y se detalla a continuación.



Esquema 169

Se prepara una disolución de la propargilamina (2.7 ml, 42.81 mmol, 3 equiv) en agua (0.2 ml), se coloca en un sistema a reflujo y se enfría a 15 °C. Seguidamente se añade poco a poco el monóxido de butadieno (1 g, 14.27 mmol, 1 equiv) y la reacción se calienta a 100 °C durante 6 horas. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida hasta sequedad y el residuo se diluye con una mezcla de 1,4-dioxano (20 ml) y agua (4 ml). A esta disolución se le añade lentamente la disolución de NaOH (1 N, 16 ml, 16 mmol, 1.1 equiv) y el dicarbonato de di-*tert*-butilo (3.46 g, 15.85 mmol, 1.1 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez terminada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y al residuo se le añade Et₂O (20 ml). La fase orgánica se lava con una disolución de ácido cítrico al 20 % (10 ml) y con una disolución saturada de NaCl (10 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (gradiente de 10:1 a 6:1) para obtener el **2-hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de *tert*-butilo (17 k)** (40 % de

³⁶⁵ Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762-10771.

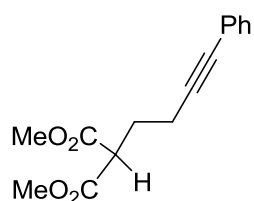
rendimiento).³⁶⁵ Después de esto, se lleva a cabo la acetilación del alcohol en condiciones estándar. Para ello, se prepara una disolución del DMAP (0.019 g, 0.15 mmol, 5 mol %) en Et₂O (5 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. A esta disolución, se le añade lentamente el **2-hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo** preparado anteriormente (0.7 g, 3.11 mmol, 1 equiv), el anhídrido acético (0.6 ml, 6.21 mmol, 2 equiv) y por último la piridina (0.4 ml, 4.67 mmol, 1.5 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez finalizada la reacción, se añade agua (15 ml) y Et₂O (15 ml) y la fase acuosa se extrae con Et₂O (3 x 10 ml). La combinación de las fases orgánicas resultantes se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc (10:1) para obtener el **acetato de 1-[(*terc*-butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)**³⁶⁶ con un 88 % de rendimiento.

2-Hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (17k): ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.84 (ddd, *J* = 16.4 Hz, 10.6 Hz, 5.8 Hz, 4H), 5.33 (d ancho, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.35–4.39 (m, 1 H), 4.07 (s ancho, 2 H), 3.44 (dd, *J* = 14.6 Hz, 3.8 Hz, 2H), 3.37 (s ancho, 1H), 2.24 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

4.4. Datos experimentales de los derivados sintetizados

4.4.1. Datos experimentales de los derivados homopropargílicos

2-(4-Fenilbut-3-inil)malonato de dimetilo



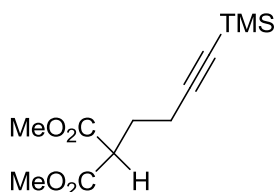
Este compuesto se preparó mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira (**Esquema 158**, pág. 235) y el procedimiento de preparación detallado se encuentra en la **sección 3.2.1** de esta *Parte experimental* (pág. 206). Este compuesto se obtuvo, tras 20 horas de reacción y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 92:8, como un aceite amarillo con un 37 % de rendimiento.

³⁶⁵ Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762-10771.

³⁶⁶ Descrito en la **sección 4.5.2** de esta *Parte experimental* (pág. 257).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.35 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.67 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.22 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 169.7 (C), 131.8 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 123.7 (C), 88.0 (C), 82.2 (C), 52.8 (CH_3), 50.6 (CH), 27.9 (CH_2), 17.6 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$: 261.1121; encontrado: 261.1121.

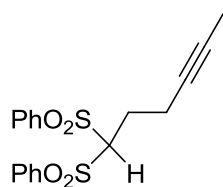
2-(4-(Trimetilsilil)but-3-inil)malonato de dimetilo



Este compuesto se preparó mediante una reacción de alquilación detallada en el **Esquema 162** de la **sección 4.1** de esta *Parte experimental* (pág. 238). El compuesto se obtuvo, tras 38 horas de reacción y usando como eluyente una mezcla hexano/ EtOAc 12:1, como un aceite incoloro con un 33 % de rendimiento. Cuando la reacción se llevó a cabo a partir del derivado tosilado, la reacción se dió con rendimientos mucho más bajos (19 %).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.67 (s, 6H), 3.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.03 (c, $J = 7.2$ Hz, 2H), 0.07 (s, 9H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 169.6 (C), 105.0 (C), 86.3 (C), 52.7 (CH_3), 50.5 (CH), 27.8 (CH_2), 18.0 (CH_2), 0.2 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Si}$: 257.1203; encontrado: 257.1202.

6,6-Bis(fenilsulfonil)-2-hexino

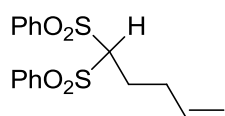


Este compuesto se preparó mediante una reacción de tipo Mitsunobu detallada en el **Esquema 163** de la **sección 4.1** de esta *Parte experimental* (pág. 239). El compuesto se obtuvo, tras 22 horas de reacción y utilizando como eluyente una mezcla hexano/ DCM (gradiente 1:5 a 0:1), como un sólido blanco (P.f. 104-106 °C) con un 50 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.94 (m, 4H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 4H), 4.79 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.31 (c, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.67 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 138.2 (C), 134.7 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 82.0 (CH), 78.8 (C), 75.8 (C), 25.4 (CH_2), 17.8 (CH_2), 3.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NaS}_2$: 385.0538; encontrado: 385.0537.

4.4.2. Datos experimentales de los derivados homoalílicos

5,5-Bis(fenilsulfonil)-1-penteno



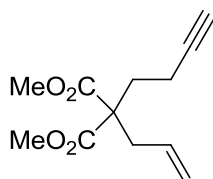
Este compuesto se preparó mediante una reacción de alquilación detallada en el **Esquema 166** de la **sección 4.2** de esta *Parte experimental* (pág. 242). El compuesto se obtuvo, tras 17 horas de reacción y utilizando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 2:1, como un sólido blanco (P.f. 80-82 °C) con un 72 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.91 (m, 4H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 4H), 5.55 (ddt, J = 16.7 Hz, 10.6 Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.08-4.98 (m, 2H), 4.46 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.39-2.23 (m, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 138.1 (C), 135.6 (CH), 134.7 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 118.0 (CH_2), 82.2 (CH), 31.7 (CH_2), 24.8 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}_2$: 351.0719; encontrado: 351.0718.

4.5. Datos experimentales de los 1,7-eninos

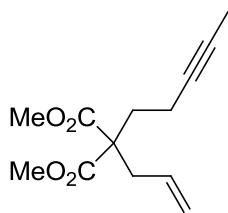
4.5.1. Datos experimentales de los 1,7-eninos homopropargílicos (15a-k)

2-Alil-2-(but-3-inil)malonato de dimetilo (15a)



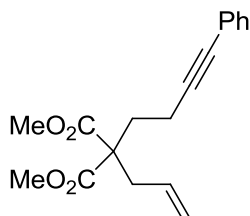
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (70 ml) como disolvente para 9.57 mmol del 2-(but-3-inil)malonato de dimetilo (1.76 g). El compuesto **15a** se obtuvo, tras 20 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 13:1, como un aceite incoloro con un 82 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.63 (ddt, J = 16.4 Hz, 10.6 Hz, 7.4 Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.66 (dt, J = 7.3 Hz, 1.1 Hz, 2H), 2.21-2.12 (m, 4H), 1.95 (t, J = 2.2 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.3 (C), 132.2 (CH), 119.6 (CH_2), 83.3 (C), 68.9 (CH), 57.2 (C), 52.6 (CH_3), 37.5 (CH_2), 31.7 (CH_2), 14.1 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$: 247.0940; encontrado: 247.0939.

2-Alil-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15b)

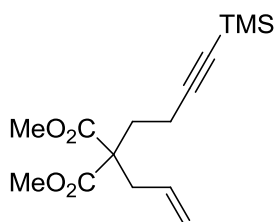
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (45 ml) como disolvente para 7.57 mmol del 2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (1.5 g). El compuesto **15b** se obtuvo, tras 17 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un 79 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.63 (ddt, $J = 16.7$ Hz, 10.2 Hz, 7.3 Hz, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (s ancho, 4H), 1.75 (s ancho, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.4 (C), 132.3 (CH), 119.4 (CH_2), 77.9 (C), 76.3 (C), 57.3 (C), 52.6 (CH_3), 37.3 (CH_2), 32.1 (CH_2), 14.3 (CH_2), 3.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 239.1277; encontrado: 239.1277.

2-Alil-2-(4-fenilbut-3-inil)malonato de dimetilo (15c)

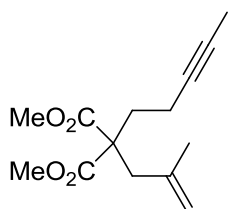
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (15 ml) como disolvente para 1.92 mmol del 2-(4-fenilbut-3-inil)malonato de dimetilo (0.5 g). El compuesto **15c** se obtuvo, tras 20 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 82 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.34 (m, 2H), 7.33-7.22 (m, 3H), 5.68 (ddt, $J = 17.1$ Hz, 10.1 Hz, 7.3 Hz, 1H), 5.22-5.08 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.4 (C), 132.3 (CH), 131.7 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 123.8 (C), 119.6 (CH_2), 88.8 (C), 81.2 (C), 57.3 (C), 52.7 (CH_3), 37.5 (CH_2), 31.8 (CH_2), 15.0 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 301.1434; encontrado: 301.1437.

2-Alil-2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)malonato de dimetilo (15d)

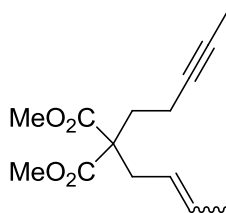
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (9 ml) como disolvente para 1.15 mmol del 2-(4-(trimetilsilil)but-3-inil)malonato de dimetilo (0.3 g). El compuesto **15d** se obtuvo, tras 20 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 30:1, como un aceite incoloro con un 78 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (ddt, $J = 16.5$ Hz, 10.6 Hz, 7.3 Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.66 (dt, $J = 7.3$ Hz, 1.1 Hz, 2H), 2.25-2.11 (m, 4H), 0.14 (s, 9H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.2 (C), 132.2 (CH), 119.5 (CH_2), 105.9 (C), 85.1 (C), 57.3 (C), 52.6 (CH_3), 37.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 15.4 (CH_2), 0.2 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{Si}$: 297.1516; encontrado: 297.1518.

2-(2-Metilalil)-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15e)

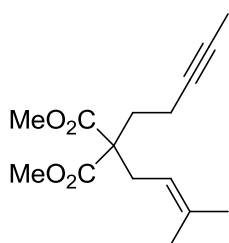
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (26 ml) como disolvente para 4.54 mmol del 2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (0.9 g). El compuesto **15e** se obtuvo, tras 48 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un sólido blanco (P.f. 35-37 °C) con un 80 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.89-4.85 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.18-2.04 (m, 4H), 1.75 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.64 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.7 (C), 140.4 (C), 115.9 (CH_2), 77.9 (C), 76.1 (C), 56.6 (C), 52.5 (CH_3), 40.6 (CH_2), 32.2 (CH_2), 23.1 (CH_3), 14.4 (CH_2), 3.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 275.1253; encontrado: 275.1252.

2-(But-2-enil)-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15f)

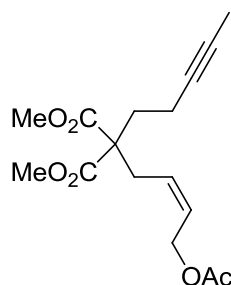
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (26 ml) como disolvente para 4.54 mmol del 2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (0.9 g). El compuesto **15f** se obtuvo, tras 48 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 25:1, como un aceite incoloro con un 83 % de rendimiento. El compuesto **15f** se aisló como mezcla de isómeros *E:Z* (83:17). La proporción de isómeros *E:Z* se determinó mediante ^1H -RMN por integración del metileno alílico: doblete a 2.58 ppm para el (**E**)-**15f** y doblete a 2.67 ppm para el (**Z**)-**15f**.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.66-5.45 (m, 2H), 5.30-5.16 (m, 2H), 3.70 (s, 12H), 2.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H-*Z*), 2.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H-*E*), 2.12-2.06 (m, 8H), 1.75 (s, 6H), 1.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.6 (C), 171.5 (C), 130.0 (CH), 128.2 (CH), 124.5 (CH), 123.5 (CH), 78.0 (C), 78.0 (C), 76.2 (C), 76.2 (C), 57.4 (C), 57.1 (C), 52.5 (CH_3), 52.5 (CH_3), 36.1 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.0 (CH_2), 30.2 (CH_2), 18.1 (CH_3), 14.3 (CH_2), 14.2 (CH_2), 13.0 (CH_3), 3.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 275.1253; encontrado: 275.1268.

2-(3-Metilbut-2-enil)-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15g)

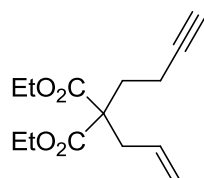
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (26 ml) como disolvente para 4.54 mmol del 2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (0.9 g). El compuesto **15g** se obtuvo, tras 48 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un sólido blanco (P.f. 38-40 °C) con un 82 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.98-4.88 (m, 1H), 3.70 (s, 6H), 2.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s ancho, 3H), 1.61 (s ancho, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.6 (C), 135.9 (C), 117.5 (CH), 78.0 (C), 76.1 (C), 57.2 (C), 52.4 (CH_3), 32.0 (CH_2), 31.4 (CH_2), 26.1 (CH_3), 17.9 (CH_3), 14.3 (CH_2), 3.5 (CH_3). TOF MS-El: $[\text{M}]^+$ Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 266.1518; encontrado: 266.1516.

(Z)-2-(4-Acetoxibut-2-enil)-2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (15h)

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (24 ml) como disolvente para 3.03 mmol del 2-(pent-3-inil)malonato de dimetilo (0.6 g). El compuesto **15h** se obtuvo, tras 15 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 6:1, como un sólido blanco (P.f. 55-57 °C) con un 61 % de rendimiento.

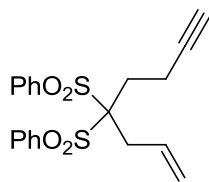
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73-5.61 (m, 1H), 5.55-5.44 (m, 1H), 4.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16-2.07 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.1 (C), 170.8 (C), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 77.6 (C), 76.3 (C), 60.0 (CH_2), 56.9 (C), 52.5 (CH_3), 32.2 (CH_2), 30.9 (CH_2), 20.9 (CH_3), 14.2 (CH_2), 3.5 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_6$: 311.1489; encontrado: 311.1485.

2-Alil-2-(but-3-inil)malonato de dietilo (15i)

Este compuesto se preparó mediante el **Método B** de alquilación (**Esquema 168**, pág. 244), utilizando DMF (16 ml) como disolvente para 9.99 mmol del alilmalonato de dietilo (2 g, 1.97 ml) y el derivado homopropargílico tosulado (1.76 g). Para el tratamiento de la reacción, se utilizó Et_2O . El compuesto **15i** se obtuvo, tras 17 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite incoloro con un 15 % de rendimiento. Para la purificación total del compuesto, se cromatografió de nuevo usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁶⁷

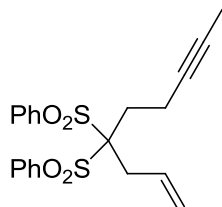
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.65 (ddt, J = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 5.18-5.06 (m, 2H), 4.19 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 4.18 (c, J = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (dt, J = 7.3 Hz, 1.1 Hz, 2H), 2.26-2.10 (m, 4H), 1.94 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

³⁶⁷ Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R.; Wright, J. A.; Hirose, C. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 1233-1246.

4,4-Bis(fenilsulfonil)oct-1-en-7-ino (15j)

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando DMF (11 ml) como disolvente para 1.90 mmol del 5,5-bis(fenilsulfonil)-1-pentino (0.66 g). El compuesto **15j** se obtuvo, tras 47 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 5:1, como un sólido blanco (P.f. 137-139 °C) con un 67 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.01 (m, 4H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 6.01 (ddt, $J = 17.2$ Hz, 10.6 Hz, 7.0 Hz, 1H), 5.31-5.16 (m, 2H), 2.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 136.7 (C), 134.9 (CH), 131.5 (CH), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 121.4 (CH_2), 90.0 (C), 82.5 (C), 69.7 (CH), 33.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 13.9 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{S}_2$: 389.0875; encontrado: 389.0867.

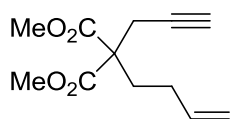
4,4-Bis(fenilsulfonil)non-1-en-7-ino (15k)

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando DMF (9 ml) como disolvente para 1.70 mmol del 6,6-bis(fenilsulfonil)-2-hexino (0.62 g). El compuesto **15k** se obtuvo tras 47 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc gradiente de 5:1 a 4:1, como un sólido blanco (P.f. 81-83 °C) con un 62 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H), 7.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 6.02 (ddt, $J = 16.5$ Hz, 10.6 Hz, 6.6 Hz, 1H), 5.33-5.14 (m, 2H), 2.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.52-2.38 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 136.9 (C), 134.8 (CH), 131.5 (CH), 130.1 (CH), 128.8 (CH), 121.1 (CH_2), 90.4 (C), 77.3 (C), 77.1 (C), 33.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 14.1 (CH_2), 3.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_2$: 403.1032; encontrado: 403.1025.

4.5.2. Datos experimentales de los 1,7-eninos propargílicos (17a-k)

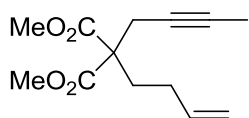
2-(But-3-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (17a)



Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (15 ml) como disolvente para 5.88 mmol del propargilmalonato de dimetilo (1.0 g). El compuesto **17a** se obtuvo, tras 17 horas de reacción a 25 °C y 23 horas a 50 °C, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 47 % de rendimiento.

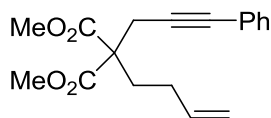
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddt, $J = 17.0$ Hz, 10.4 Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.05 (dc, $J = 17.1$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (dc, $J = 10.1$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 2.01 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 170.7 (C), 137.3 (CH), 115.4 (CH_2), 78.8 (C), 71.6 (CH), 56.8 (C), 52.9 (CH_3), 31.4 (CH_2), 28.4 (CH_2), 23.1 (CH_2). HRMS-El: $[\text{M}]^+$ Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 224.1049; encontrado: 224.1047.

2-(But-2-inil)-2-(but-3-enil)malonato de dimetilo (17b)



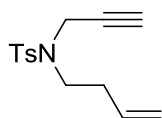
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (46 ml) como disolvente para 5.94 mmol del 2-(but-2-enil)malonato de dimetilo (1.09 g). El compuesto **17b** se obtuvo, tras 15 horas de reacción a 50 °C y 27 horas a 70 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite incoloro con un 51 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.79 (ddt, $J = 17.0$ Hz, 10.4 Hz, 6.3 Hz, 1H), 5.04 (dc, $J = 17.2$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.97 (dc, $J = 10.1$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 2.77 (c, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.74 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.1 (C), 137.6 (CH), 115.3 (CH_2), 79.0 (C), 73.4 (C), 57.1 (C), 52.8 (CH_3), 31.5 (CH_2), 28.5 (CH_2), 23.5 (CH_2), 3.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 261.1097; encontrado: 261.1105.

2-(But-3-enil)-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (17c)

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (25 ml) como disolvente para 3.19 mmol del 2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (0.79 g). El compuesto **17c** se obtuvo, tras 15 horas de reacción a 40 °C y 27 horas a 70 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 14:1, como un aceite incoloro con un 31 % de rendimiento.

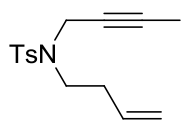
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 5.81 (ddt, J = 16.9 Hz, 10.3 Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.07 (dc, J = 17.1 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 10.3 Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.09-1.97 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 170.9 (C), 137.5 (CH), 131.8 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 123.4 (C), 115.5 (CH_2), 84.3 (C), 83.7 (C), 57.2 (C), 52.9 (CH_3), 31.7 (CH_2), 28.6 (CH_2), 24.1 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 301.1434; encontrado: 301.1432.

***N*-(But-3-enil)-*N*-(prop-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida (17d)**

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando DMSO (16 ml) como disolvente para 1.13 mmol del *N*-(prop-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida (0.24 g). El compuesto **17d** se obtuvo, tras 7.5 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 12:1, como un aceite incoloro con un 61 % de rendimiento. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁶⁸

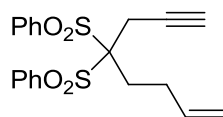
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.77 (ddt, J = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), 4.14 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

³⁶⁸ Kavanagh, Y.; Chaney, C. M.; Muldoon, J.; Evans, P., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8601-8604.

***N*-(But-2-inil)-*N*-(but-3-enil)-*p*-toluenosulfonamida (17e)**

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando DMSO (78 ml) como disolvente para 5.82 mmol del *N*-(but-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida (1.3 g). El compuesto **17e** se obtuvo, tras 15 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite incoloro con un 53 % de rendimiento. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁶⁹

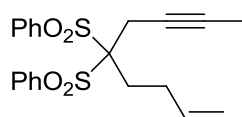
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.77 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.3 Hz, 6.7 Hz, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), 4.06 (c, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 1.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H).

5,5-Bis(fenilsulfonil)oct-1-en-7-ino (17f)

Este compuesto se preparó mediante el **Método B** de alquilación (**Esquema 168**, pág. 244), utilizando DMF (8 ml) como disolvente para 1.43 mmol del 5,5-bis(fenilsulfonil)-1-penteno (0.5 g) y el bromuro propargílico (0.19 ml). Para el tratamiento de la reacción, se utilizó DCM. El compuesto **17f** se obtuvo, tras 24 horas de reacción a 75 °C y recristalizando en frío con una mezcla hexano/DCM, como un sólido blanco (P.f. 121-123 °C) con un 24 % de rendimiento.

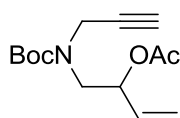
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13-8.06 (m, 4H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 4H), 5.76 (ddt, *J* = 16.9 Hz, 10.3 Hz, 6.4 Hz, 1H), 5.12-4.99 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 2.07 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 136.7 (C), 136.7 (CH), 135.0 (CH), 131.6 (CH), 128.9 (CH), 116.0 (CH₂), 89.4 (C), 75.9 (C), 74.2 (CH), 28.4 (CH₂), 28.0 (CH₂), 20.6 (CH₂). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₂₀H₂₁O₄S₂: 389.0875; encontrado: 389.0862.

³⁶⁹ Kavanagh, Y.; O'Brien, M.; Evans, P., *Tetrahedron* **2009**, 65, 8259-8268.

5,5-Bis(fenilsulfonil)non-1-en-7-ino (17g)

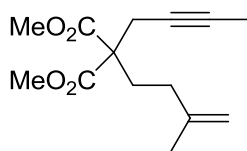
Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando DMF (29 ml) como disolvente para 5.17 mmol del 5,5-bis(fenilsulfonil)-2-pentino (1.8 g). El compuesto **17g** se obtuvo, tras 18 horas de reacción a 25 °C y 25 horas a 70 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un sólido blanco (P.f. 117-119 °C) con un 49 % de rendimiento.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11-8.04 (m, 4H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 4H), 5.77 (ddt, $J = 17.0$ Hz, 10.3 Hz, 6.5 Hz, 1H), 5.11-4.98 (m, 2H), 3.19 (c, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 2H), 1.62 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 137.3 (CH), 137.1 (C), 134.8 (CH), 131.6 (CH), 128.7 (CH), 115.8 (CH₂), 89.8 (C), 81.8 (C), 70.8 (C), 28.8 (CH₂), 28.1 (CH₂), 21.0 (CH₂), 3.7 (CH₃). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{S}_2$: 403.1032; encontrado: 403.1030. Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}_2$: C, 62.66; H, 5.51, S, 15.93; encontrado: C, 62.28; H, 5.55; S, 15.91.

Acetato de 1-[(*tert*-butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)

La preparación del compuesto **17h** se encuentra perfectamente descrita en la **sección 4.3** de esta *Parte experimental* (**Esquema 169**, pág. 245). Los experimentos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se realizaron a 100 °C en 1,1,2,2-tetracloroetano deuterado con el fin de mejorar la baja resolución de los espectros consecuencia de la mezcla de rotámeros.

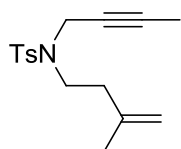
^1H -RMN (500 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ 5.76 (ddd, $J = 17.1$ Hz, 10.8 Hz, 6.3 Hz, 1H), 5.44-5.39 (m, 1H), 5.25 (dt, $J = 17.4$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 5.17 (dt, $J = 10.6$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 4.07-3.95 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.18 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). ^{13}C -RMN (125 MHz, DEPT-135, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$) δ 169.8 (C), 155.0 (C), 134.6 (CH), 117.8 (CH₂), 80.8 (C), 80.0 (CH), 73.1 (CH), 72.0 (C), 49.8 (CH₂), 37.6 (CH₂), 28.6 (CH₃), 21.1 (CH₃). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 290.1362; encontrado: 290.1361.

2-(But-2-inil)-2-(3-metilbut-3-enil)malonato de dimetilo (17i)

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando THF (40 ml) como disolvente para 5.23 mmol del 2-(but-2-inil)malonato de dimetilo (0.96 g).

Esta reacción se llevó a cabo en ausencia de luz. El compuesto **17i** se obtuvo, tras 24 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite amarillo con un 4 % de rendimiento.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.72 (s ancho, 2H), 3.72 (s, 6H), 2.78 (c, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.74 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.1 (C), 144.9 (C), 110.6 (CH_2), 79.0 (C), 73.3 (C), 57.1 (C), 52.7 (CH_3), 32.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 23.4 (CH_2), 22.6 (CH_3), 3.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 275.1253; encontrado: 275.1254.

N-(But-2-inil)-N-(3-metilbut-3-enil)-p-toluenosulfonamida (17j)

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 167**, pág. 243), utilizando DMSO (80 ml) como disolvente para 6.22 mmol del *N*-(but-2-inil)-*p*-toluenosulfonamida (1.39 g). El

compuesto **17j** se obtuvo, tras 15 horas de reacción a 25 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, como un aceite incoloro con un 30 % de rendimiento. Para la purificación total del compuesto, se cromatografió de nuevo usando como eluyente una mezcla hexano/THF 18:1.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 4.07 (c, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.56 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 143.3 (C), 142.6 (C), 136.4 (C), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 112.5 (CH_2), 81.7 (C), 72.0 (C), 44.9 (CH_2), 37.0 (CH_2), 36.2 (CH_2), 22.4 (CH_3), 21.7 (CH_3), 3.4 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{NaS}$: 314.1185; encontrado: 314.1179.

4.6. Procedimiento general para la ciclación borilativa de los 1,7-eninos

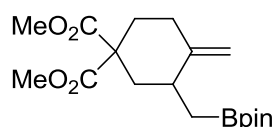
En un matraz seco de 10 ml se introduce el 1,7-enino correspondiente (0.2 mmol, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (1.05 equiv) y $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (5 mol %). Después de

hacer vacío y purgar el sistema con argón, se añade tolueno anhidro (1 ml) y MeOH anhidro (1 equiv). La mezcla se agita durante el tiempo y temperatura indicadas para cada compuesto. Posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente y se lleva a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente mezclas de hexano/EtOAc o pentano/Et₂O (indicado para cada compuesto), lo que proporciona los alil- y alquilboronatos correspondientes (ver condiciones y resultados detallados para cada compuesto).

4.7. Datos experimentales de los alil- y alquilboronatos

4.7.1. Datos experimentales de los alquilboronatos procedentes de los 1,7-eninos homopropargílicos (16a-f, 16h-k)

4-Metileno-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16a)

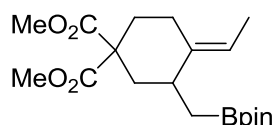


El compuesto **16a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 5 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente un gradiente de una

mezcla hexano/EtOAc 10:1 a 5:1, como un aceite incoloro con un 44 % de rendimiento aislado. En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (s ancho, 1H), 4.62 (s ancho, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.51-2.37 (m, 2H), 2.35-2.14 (m, 3H), 1.69 (td, *J* = 13 Hz, 5.1 Hz, 1H), 1.55 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.03 (dd, *J* = 15.4 Hz, 6.8 Hz, 1H), 0.79 (dd, *J* = 15.4 Hz, 7.5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.6 (C), 171.7 (C), 151.7 (C), 105.8 (CH₂), 83.2 (C), 55.8 (C), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 41.2 (CH₂), 35.6 (CH), 33.3 (CH₂), 33.0 (CH₂), 25.0 (CH₃), 24.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₈H₂₉BO₆Na: 375.1949; encontrado: 375.1959.

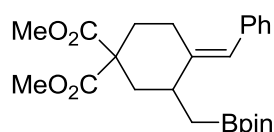
(E)-4-Etilideno-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16b)



El compuesto **16b** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 6 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 70 % de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.15 (c, J = 6.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.61 (dt, J = 13.8 Hz, 3.8 Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.64 (td, J = 13.2 Hz, 4.2 Hz, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 0.97 (dd, J = 15.5 Hz, 7.3 Hz, 1H), 0.76 (dd, J = 15.3 Hz, 7.2 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.8 (C), 171.9 (C), 141.7 (C), 113.7 (CH), 83.1 (C), 55.8 (C), 52.7 (CH_3), 52.6 (CH_3), 41.5 (CH_2), 36.4 (CH), 32.6 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.9 (CH_3), 12.8 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BO}_6\text{Na}$: 389.2105; encontrado: 389.2104.

(E)-4-Bencilideno-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16c)

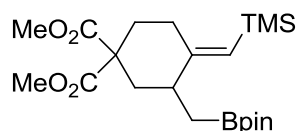


El compuesto **16c** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 4 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/ Et_2O 6:1, como un aceite incoloro con un 34 % de rendimiento (calculado por RMN). El compuesto **16c** se aísla mezclado con un 3 % de un isómero que no pudo ser aislado ni identificado (confirmado por análisis de HPLC-ESI). La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.25 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.83 (dt, J = 13.9 Hz, 3.9 Hz, 1H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.07 (td, J = 13.4 Hz, 3.6 Hz, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (dd, J = 15.1 Hz, 7.2 Hz, 1H), 0.91 (dd, J = 15.3 Hz, 6.8 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.6 (C), 171.8 (C), 144.9 (C), 138.6 (C), 129.1

(CH), 128.2 (CH), 126.2 (CH), 120.9 (CH), 83.3 (C), 55.6 (C), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 41.4 (CH₂), 36.9 (CH), 33.0 (CH₂), 26.4 (CH₂), 25.0 (CH₃), 25.0 (CH₃). HRMS-ESI: Compuesto **16c** [MNa]⁺ Calc. para C₂₄H₃₃BO₆Na: 451.2262; encontrado: 451.2269. **Isómero:** [MNa]⁺ Calc. para C₂₄H₃₃BO₆Na: 451.2262; encontrado: 451.2253.

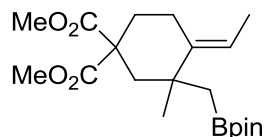
(E)-3-((4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-4-(trimetilsilil)metileno)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16d)



El compuesto **16d** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 2 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 7:1, como un aceite incoloro con un 70 % de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.14 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.52 (dt, *J* = 13.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.68 (td, *J* = 12.8 Hz, 3.3 Hz, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 0.98 (dd, *J* = 15.5 Hz, 8.0 Hz, 1H), 0.76 (dd, *J* = 15.5 Hz, 6.5 Hz, 1H), 0.07 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.6 (C), 171.8 (C), 160.7 (C), 118.1 (CH), 83.1 (C), 55.7 (C), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 41.8 (CH₂), 38.6 (CH), 33.5 (CH₂), 31.9 (CH₂), 25.0 (CH₃), 24.9 (CH₃), 0.5 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₂₁H₃₈BO₆Si: 425.2525; encontrado: 425.2531.

(E)-4-Etilideno-3-metil-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16e)

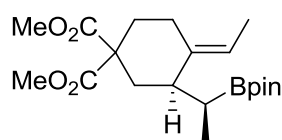


El compuesto **16e** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 2 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 6:1, como un aceite incoloro con un 55 % de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.26 (dd, *J* = 14.1 Hz, 0.9 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.10 (s, 3H), 0.95 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 0.83 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-

135) δ 173.1 (C), 173.0 (C), 144.6 (C), 114.4 (CH), 82.9 (C), 53.8 (C), 52.7 (CH₃), 52.6 (CH₃), 44.8 (CH₂), 38.1 (C), 32.4 (CH₂), 28.0 (CH₃), 25.1 (CH₃), 25.0 (CH₃), 21.5 (CH₂), 13.1 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₀H₃₃BO₆Na: 403.2262; encontrado: 403.2268.

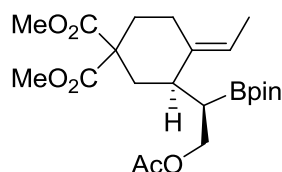
(1'S*,3R*)-(E)-4-Etilideno-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16f)



El compuesto **16f** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 26 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 7:1, como un aceite incoloro con un 13 % de rendimiento (calculado por RMN). El compuesto **16f** se sometió a una segunda cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O (8:1) y se aisló con trazas de un compuesto no identificable. Con un experimento NOESY se determinó la configuración del doble enlace y la posición del metilo en alfa al grupo pinacolato de boro. En dicho experimento se observó un NOE entre los protones del metilo y los protones del metileno del ciclo en beta al grupo malonato de dimetilo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.16 (c, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.74 (td, *J* = 12.4 Hz, 3.7 Hz, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 1.14-1.04 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.9 (C), 172.1 (C), 141.5 (C), 114.3 (CH), 82.9 (C), 55.6 (C), 52.7 (CH₃), 52.7 (CH₃), 42.8 (CH), 37.0 (CH₂), 32.9 (CH₂), 25.3 (CH₂), 24.8 (CH₃), 24.8 (CH₃), 12.9 (CH₃), 12.8 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₀H₃₃BO₆Na: 403.2262; encontrado: 403.2270.

(1'R*,3R*)-(E)-3-(2-Acetoxi-1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-4-etilidenociclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (16h)

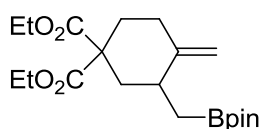


El compuesto **16h** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 21 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente un gradiente

de una mezcla pentano/Et₂O de 3:1 a 1:1, como un aceite incoloro con un 22 % de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.25 (c, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 10.7 Hz, 6.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.6 Hz, 7.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.45-2.26 (m, 3H), 2.11-1.90 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 12H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.7 (C), 172.2 (C), 171.1 (C), 138.8 (C), 116.4 (CH), 83.5 (C), 65.4 (CH₂), 54.7 (C), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 40.2 (CH), 37.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 25.0 (CH₃), 24.8 (CH₃), 23.5 (CH₂), 21.1 (CH₃), 12.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₂H₃₅BO₈Na: 461.2317; encontrado: 461.2329.

4-Metileno-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dietilo (16i)

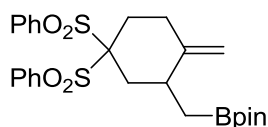


El compuesto **16i** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (**sección 4.6**, pág. 258), tras 3 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente un gradiente de una

mezcla hexano/EtOAc 12:1 a 6:1, como un aceite incoloro con un 44 % de rendimiento aislado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (s ancho, 1H), 4.62 (s ancho, 1H), 4.32-4.08 (m, 4H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.36-2.13 (m, 3H), 1.68 (td, *J* = 13 Hz, 5.3 Hz, 1H), 1.52 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.21 (t, *J* = 7 Hz, 3H), 1.04 (dd, *J* = 15.4 Hz, 7.0 Hz, 1H), 0.80 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.2 (C), 171.2 (C), 152.0 (C), 105.7 (CH₂), 83.2 (C), 61.5 (CH₂), 61.3 (CH₂), 55.8 (C), 41.1 (CH₂), 35.4 (CH), 33.2 (CH₂), 33.0 (CH₂), 24.9 (CH₃), 14.3 (CH₃), 14.2 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₂₀H₃₄BO₆: 381.2442; encontrado: 381.2449.

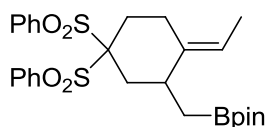
2-((2-Metileno-5,5-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16j)



El compuesto **16j** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 18 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 2:1, como un sólido blanco (P.f. 153-155 °C) con un 47 % de rendimiento aislado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18-8.11 (m, 2H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 4H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.20-3.06 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 1H), 2.52-2.30 (m, 4H), 2.16 (dd, *J* = 14.5 Hz, 12.7 Hz, 1H), 1.21 (s ancho, 12H), 1.03 (dd, *J* = 15.7 Hz, 7.1 Hz, 1H), 0.82 (dd, *J* = 15.6 Hz, 6.6 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 149.2 (C), 137.2 (C), 136.6 (C), 134.6 (CH), 134.4 (CH), 131.8 (CH), 131.4 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 107.7 (CH₂), 88.9 (C), 83.3 (C), 36.0 (CH₂), 33.9 (CH), 31.6 (CH₂), 28.2 (CH₂), 25.0 (CH₃), 24.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₆H₃₃BO₆NaS₂: 539.1703; encontrado: 539.1689.

(E)-2-((2-Etilideno-5,5-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16k)



El compuesto **16k** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 2 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 2:1, como un sólido blanco (P.f. 161-163 °C) con un 59 % de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó de forma inequívoca mediante un experimento NOESY y análisis por difracción de rayos-X de un monocristal obtenido por difusión lenta de pentano en una disolución del compuesto en Et₂O y DCM.

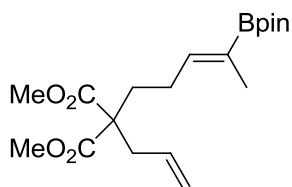
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16-8.10 (m, 2H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.64-7.52 (m, 4H), 5.23 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.05-2.92 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.55-2.29 (m, 4H), 2.23 (dd, *J* = 14.7 Hz, 12.5 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (s, 12H), 0.94 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.3 Hz, 1H), 0.81 (dd, *J* = 15.6 Hz, 6.4 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 139.0 (C), 137.1 (C), 136.8 (C), 134.5 (CH), 134.3 (CH), 131.8

(CH), 131.4 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 115.6 (CH), 88.8 (C), 83.2 (C), 35.9 (CH₂), 34.2 (CH), 26.9 (CH₂), 24.9 (CH₃), 24.8 (CH₃), 24.1 (CH₂), 12.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₇H₃₅BO₆NaS₂: 553.1860; encontrado: 553.1878. Anal. Calc. para C₂₇H₃₅BO₆S₂: C, 61.13; H, 6.65, S, 12.09; encontrado: C, 61.60; H, 6.59; S, 11.64.

4.7.2. Datos experimentales de otros compuestos obtenidos (20b, 21g)

Durante el proceso de optimización de las condiciones de ciclación borilativa, se llevó a cabo un ensayo con el 1,7-enino **15b**, en las condiciones que se detallan a continuación, en el que se obtuvo el producto de hidroborcación del alquino que se muestra a continuación:

(Z)-2-Alil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pent-3-enil)malonato de dimetilo (20b)



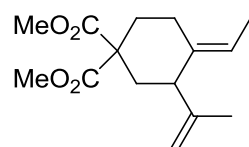
El compuesto **20b** se obtuvo siguiendo el procedimiento que se detalla a continuación. En un matraz seco de 10 ml se introduce el 1,7-enino **15b** (0.21 mmol, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (1.2 equiv), PPh₃ (10 mol %) y Pd(OAc)₂ (5 mol %). Después de hacer vacío y purgar el sistema con argón, se añade tolueno anhidro (1 ml) y MeOH anhidro (1 equiv). La temperatura de reacción se incrementa durante el transcurso de la misma para completarla. La mezcla se mantiene 24 horas a 50 °C, 28 horas a 70 °C, 16 horas a 90 °C y finalmente 24 horas a 110 °C. Además se realimenta en 2 ocasiones, una a las 22.5 horas con 1.2 equiv de B₂pin₂ y con 20 mol % de Pd(OAc)₂, y otra a las 52 horas con 10 mol % de Pd(OAc)₂. El crudo se lleva a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla de hexano/EtOAc 10:1, obteniéndose el compuesto **20b** como un sólido blanco (P.f. 74-76 °C) con un 39 % de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY. También se obtuvo el compuesto de ciclación borilativa **16b** con un 12 % de rendimiento aislado.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (td, *J* = 6.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.63 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 9.9 Hz, 7.4 Hz, 1H), 5.14-5.05 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.65 (s ancho, 3H), 1.25 (s, 12H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃,

DEPT-135) δ 171.7 (C), 144.5 (CH), 132.6 (CH), 119.2 (CH₂), 83.4 (C), 57.7 (C), 52.5 (CH₃), 37.3 (CH₂), 31.6 (CH₂), 25.0 (CH₃), 23.5 (CH₂), 13.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₉H₃₁BO₆Na: 389.2105; encontrado: 389.2099.

Como resultado de la reacción de ciclación borilativa del 1,7-enino **15g**, además de la mezcla compleja de productos que parecen haberse ciclado y borilado, se obtuvo el producto de β -eliminación que se muestra a continuación:

(E)-4-Etilideno-3-(prop-1-en-2-il)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (21g)



El compuesto **21g** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 17 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente un gradiente de una

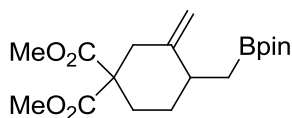
mezcla pentano/Et₂O de 7:1 a 5:1, como un aceite incoloro con un 23 % de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.10 (c, J = 6.8 Hz, 1H), 4.93 (quint, J = 1.4 Hz, 1H), 4.75 (s ancho, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.66 (dt, J = 13.9 Hz, 3.7 Hz, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H), 1.73 (td, J = 13.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.58 (dt, J = 6.8 Hz, 1.3 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.7 (C), 171.9 (C), 146.1 (C), 138.2 (C), 116.5 (CH), 112.5 (CH₂), 55.6 (C), 52.8 (CH₃), 52.7 (CH₃), 47.5 (CH), 37.0 (CH₂), 32.4 (CH₂), 25.2 (CH₂), 22.1 (CH₃), 13.0 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₁₅H₂₃O₄: 267.1590; encontrado: 267.1596.

4.7.3. Datos experimentales de los alquilboronatos procedentes de los 1,7-eninos propargílicos (18a-g, 18i-j)

Los alquilboronatos **18a-e** se obtuvieron como mezclas inseparables de sus isómeros, los alilboronatos **19a-e** (descritos en la sección 4.7.4, pág. 272, de esta *Parte experimental*). Se ha comprobado que son isómeros mediante GC-MS por ionización química y se han caracterizado por completo mediante RMN como mezclas. Los compuestos **18b** y **18c** se han obtenido totalmente aislados utilizando otras condiciones de reacción (especificadas en cada caso).

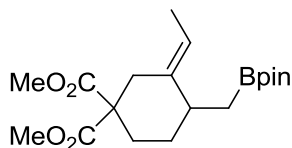
3-Metileno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (18a)



El compuesto **18a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 1 hora de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 37 % de rendimiento (calculado por RMN).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.75 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 13.2 Hz, 2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.44-1.27 (m, 1H), 1.22 (s, 12H), 1.03 (dd, J = 15.6 Hz, 7.3 Hz, 1H), 0.8 (dd, J = 15.5 Hz, 7.6 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.4 (C), 171.3 (C), 148.6 (C), 108.9 (CH_2), 83.2 (C), 57.3 (C), 52.8 (CH_3), 52.5 (CH_3), 40.3 (CH_2), 38.4 (CH), 33.1 (CH_2), 30.9 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.9 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{BO}_6$: 353.2129; encontrado: 353.2123.

(E)-3-Etilideno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (18b)

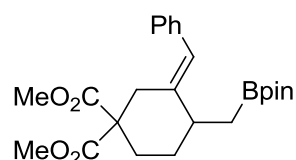


El compuesto **18b** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 2 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/ Et_2O 10:1, como un aceite incoloro con un 49 % de rendimiento (calculado por RMN). Además, este compuesto se obtuvo totalmente aislado siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* de aleninos y enalenos (sección 3.2.7, pág. 218), es decir, utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador, tras 24 horas de reacción a 50 °C con un 25 % de rendimiento aislado. La caracterización del compuesto **18b** se llevó a cabo con esta fracción aislada. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.27 (c, J = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.04 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.34-2.21 (m, 2H), 1.93 (ddd, J = 13.6 Hz, 9.9 Hz, 4.1 Hz, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.43-1.28 (m, 1H),

1.21 (s, 12H), 1.0 (dd, $J = 15.5$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 0.79 (dd, $J = 15.3$ Hz, 7.2 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.4 (C), 171.7 (C), 138.4 (C), 117.5 (CH), 83.1 (C), 56.8 (C), 52.6 (CH_3), 52.4 (CH_3), 39.3 (CH), 32.8 (CH_2), 32.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 24.9 (CH_3), 24.9 (CH_3), 12.8 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BO}_6\text{Na}$: 389.2105; encontrado: 389.2120.

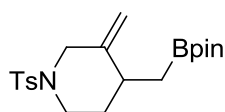
(E)-3-Bencilideno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (18c)



El compuesto **18c** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 29.5 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 12:1, como un aceite incoloro con un 25 % de rendimiento (calculado por RMN). La reacción se realimentó a las 22.5 horas con 1.05 equiv de B_2pin_2 y con 5 mol % de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$. Además, este compuesto se obtuvo aislado siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* de aleninos y enalenos (sección 3.2.7, pág. 218), es decir, utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador, tras 24 horas de reacción a 50 °C y 17 horas a 70 °C con un 15 % de rendimiento aislado. En este caso, también se realimentó la reacción con 1.2 equiv de B_2pin_2 y con 5 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. La caracterización del compuesto **18c** se llevó a cabo con esta fracción, que contiene una pequeña cantidad de pinacol. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.23 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.96 (ddd, $J = 13.6$ Hz, 9.6 Hz, 4.0 Hz, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.21 (s, 12H), 1.17 (dd, $J = 15.5$ Hz, 8.2 Hz, 1H), 0.95 (dd, $J = 15.6$ Hz, 7.3 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.1 (C), 171.5 (C), 141.4 (C), 138.3 (C), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 126.2 (CH), 124.3 (CH), 83.3 (C), 56.7 (C), 52.5 (CH_3), 52.3 (CH_3), 39.7 (CH), 32.7 (CH_2), 32.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 25.1 (CH_3), 25.0 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BO}_6\text{Na}$: 451.2262; encontrado: 451.2256.

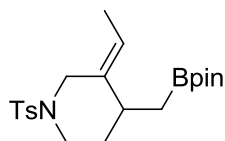
3-Metileno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-1-tosilpiperidina (18d)



El compuesto **18d** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 5.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 3:1, como un aceite incoloro con un 15 % de rendimiento (calculado por RMN).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dt, *J* = 8.3 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.8 Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.60 (dtd, *J* = 11.6 Hz, 4.1 Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.60 (td, *J* = 11.3 Hz, 3.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.0 (dd, *J* = 15.7 Hz, 7.2 Hz, 1H), 0.77 (dd, *J* = 15.7 Hz, 7.4 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 145.6 (C), 143.6 (C), 133.2 (C), 129.7 (CH), 128.1 (CH), 110.1 (CH₂), 83.4 (C), 53.0 (CH₂), 46.2 (CH₂), 36.9 (CH), 34.1 (CH₂), 25.0 (CH₃), 24.9 (CH₃), 21.7 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₀H₃₀BNO₄NaS: 414.1880; encontrado: 414.1875.

(Z)-3-Etilideno-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-1-tosilpiperidina (18e)

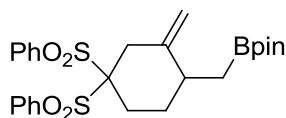


El compuesto **18e** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 24.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 5:1, como un aceite incoloro con un 53 % de rendimiento (calculado por RMN). La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (dt, *J* = 8.3 Hz, 1.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.32 (c, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.07 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 11.7 Hz, 9.8 Hz, 3.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (dtd, *J* = 13.2 Hz, 9.6 Hz, 4 Hz, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 0.94 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.8 Hz, 1H), 0.74 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.3 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 143.5 (C), 136.1 (C), 133.6 (C), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 118.5 (CH), 83.3 (C), 45.7 (CH₂), 45.7 (CH₂), 37.7 (CH), 34.4 (CH₂), 24.9 (CH₃),

24.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 13.0 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₁H₃₂BNO₄NaS: 428.2037; encontrado: 428.2039.

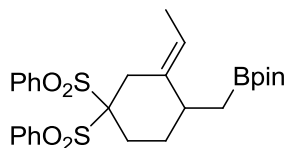
2-((2-Metileno-4,4-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18f)



El compuesto **18f** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 7 horas de reacción a temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 2:1, como un sólido blanco (P.f. 108-110 °C) con un 60 % de rendimiento aislado.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (td, *J* = 8.9 Hz, 1.1 Hz, 4H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 4H), 4.90 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.08 (dd, *J* = 15.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 0.85 (dd, *J* = 15.6 Hz, 7.5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 145.2 (C), 137.1 (C), 136.7 (C), 134.6 (CH), 134.6 (CH), 131.7 (CH), 131.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 110.8 (CH₂), 89.3 (C), 83.4 (C), 36.9 (CH), 34.6 (CH₂), 30.6 (CH₂), 26.1 (CH₂), 25.0 (CH₃), 25.0 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₆H₃₃BO₆NaS₂: 539.1703; encontrado: 539.1701.

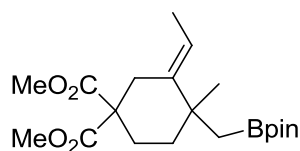
(E)-2-((2-Etilideno-4,4-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18g)



El compuesto **18g** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 4 horas de reacción a temperatura ambiente, usando un 10 mol % de Pd(TFA)₂ y como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 3:2. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (P.f. 84-86 °C) con un 77 % de rendimiento aislado. Cuando la reacción se lleva a cabo con un 5 mol % del catalizador, la reacción no se completa tras 24 horas y se obtiene el producto borilado con un 74%. La configuración del doble enlace se determinó de forma inequívoca mediante un experimento NOESY y análisis por difracción de rayos-X de un monocristal obtenido por difusión lenta en pentano en una disolución del compuesto en Et₂O y DCM.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06-8.00 (m, 4H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 4H), 5.38 (c, $J = 7$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.21 (s, 12H), 0.96 (dd, $J = 15.8$ Hz, 7.9 Hz, 1H), 0.78 (dd, $J = 15.4$ Hz, 7 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 137.3 (C), 137.0 (C), 135.3 (C), 134.5 (CH), 134.5 (CH), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 119.1 (CH), 89.0 (C), 83.2 (C), 37.8 (CH), 30.1 (CH_2), 27.7 (CH_2), 25.2 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.9 (CH_3), 13.3 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BO}_6\text{NaS}_2$: 553.1860; encontrado: 553.1868. Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BO}_6\text{S}_2$: C, 61.13; H, 6.65, S, 12.09; encontrado: C, 60.99; H, 6.57; S, 11.78.

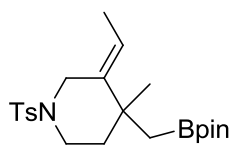
(E)-3-Etilideno-4-metil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (18i)



El compuesto **18i** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 4 horas de reacción a 50 °C, usando un 17 mol % de $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, 1.76 equiv de B_2pin_2 y como eluyente una mezcla pentano/ Et_2O 5:1. El producto se obtuvo como un aceite incoloro con un rendimiento aproximado del 24 %. En los espectros de RMN se observó la presencia de una pequeña cantidad de pinacol. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.34 (c, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.13 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 0.87 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.3 (C), 171.9 (C), 141.3 (C), 117.4 (CH), 82.9 (C), 56.8 (C), 52.6 (CH_3), 52.5 (CH_3), 38.1 (CH_2), 37.7 (C), 29.3 (CH_2), 27.8 (CH_2), 27.6 (CH_3), 25.1 (CH_3), 25.0 (CH_3), 13.1 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BO}_6\text{Na}$: 403.2262; encontrado: 403.2262.

(Z)-3-Etilideno-4-metil-4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-1-tosilpiperidina (18j)

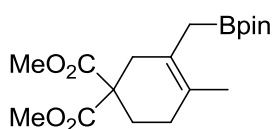


El compuesto **18j** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 22.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 5:1, como un aceite incoloro con un 51 % de rendimiento aislado. La configuración del doble enlace se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.3 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.39 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.4 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 3.0 (ddd, *J* = 12.1 Hz, 9.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.16 (s, 12H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 0.77 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 143.4 (C), 139.6 (C), 134.2 (C), 129.7 (CH), 127.9 (CH), 118.1 (CH), 83.1 (C), 42.7 (CH₂), 42.5 (CH₂), 39.4 (CH₂), 36.3 (C), 27.0 (CH₃), 25.0 (CH₃), 25.0 (CH₃), 21.7 (CH₃), 13.1 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₂₂H₃₅BNO₄S: 420.2374; encontrado: 420.2375.

4.7.4. Datos experimentales de los alilboronatos procedentes de los 1,7-eninos propargílicos (19a-e)

4-Metil-3-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (19a)



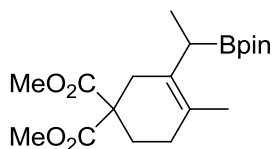
El compuesto **19a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 1 hora de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla

hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 18 % de rendimiento (calculado por RMN). La posición de los sustituyentes del ciclo fue determinada mediante experimentos NOESY mono- y bidimensionales.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (s, 6H), 2.52 (s ancho, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.22 (s, 12H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.4 (C), 123.9 (C), 123.5 (C), 83.3 (C), 54.1 (C), 52.6 (CH₃), 36.7 (CH₂),

29.0 (CH₂), 28.4 (CH₂), 25.0 (CH₃), 19.3 (CH₃). HRMS-ESI: [MNH₄]⁺ Calc. para C₁₈H₃₃BNO₆: 370.2395; encontrado: 370.2397.

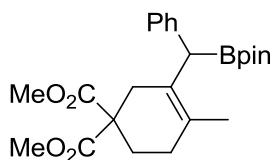
4-Metil-3-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (19b)



El compuesto **19b** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 2 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 10:1, como un aceite incoloro con un 26 % de rendimiento (calculado por RMN). La posición de los sustituyentes del ciclo fue determinada mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.19 (c, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.03 (s ancho, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.23 (s, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.6 (C), 172.1 (C), 129.1 (C), 124.5 (C), 83.3 (C), 54.0 (C), 52.6 (CH₃), 52.5 (CH₃), 33.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 28.3 (CH₂), 25.0 (CH₃), 24.8 (CH₃), 19.0 (CH₃), 13.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₉H₃₁BO₆Na: 389.2105; encontrado: 389.2093. Anal. Calc. para C₁₉H₃₁BO₆: C, 62.31; H, 8.53; encontrado: C, 62.86; H, 8.46.

4-Metil-3-(fenil(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)ciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (19c)

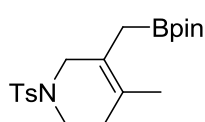


El compuesto **19c** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 29.5 horas de reacción a 80 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 12:1, como un aceite incoloro con un 13 % de rendimiento (calculado por RMN). La reacción se realimentó a las 22.5 horas con 1.05 equiv de B₂pin₂ y con 5 mol % de Pd(TFA)₂. La posición de los sustituyentes del ciclo se determinó mediante experimentos NOESY monodimensionales y bidimensionales.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.17 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.63 (d ancho, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.49 (d ancho, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.19-1.94 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.27 (s, 12H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ

172.5 (C), 172.1 (C), 141.2 (C), 129.4 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (C), 126.7 (C), 125.5 (CH), 83.7 (C), 53.9 (C), 52.6 (CH₃), 52.4 (CH₃), 33.9 (CH₂), 29.5 (CH₂), 28.2 (CH₂), 25.0 (CH₃), 24.9 (CH₃), 19.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₂₄H₃₄BO₆: 429.2442; encontrado: 429.2455.

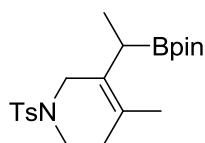
4-Metil-5-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (19d)



El compuesto **19d** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 5.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 3:1, como un aceite incoloro con un 5 % de rendimiento (calculado por RMN). La posición de los sustituyentes del ciclo se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.46 (s ancho, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.59 (s ancho, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.24-1.22 (m, 2H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 143.4 (C), 133.8 (C), 129.6 (CH), 128.0 (CH), 123.8 (C), 122.6 (C), 83.5 (C), 49.0 (CH₂), 43.3 (CH₂), 31.2 (CH₂), 29.9 (CH₂), 25.2 (CH₃), 24.9 (CH₃), 21.7 (CH₃), 18.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₂₀H₃₁BNO₄S: 392.2061; encontrado: 392.2051.

4-Metil-5-(1-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-1-tosil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (19e)



El compuesto **19e** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258), tras 24.5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 5:1, como un aceite incoloro con un 6 % de rendimiento (calculado por RMN). La posición de los sustituyentes del ciclo se determinó mediante un experimento NOESY.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.54 (d ancho, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.4 (d ancho, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.23 (dt, *J* = 11.5 Hz, 5.6 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 11.8 Hz, 7.1 Hz, 5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.59 (s ancho, 3H), 1.27-1.24 (m, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 143.4 (C), 133.6 (C), 129.5 (CH), 128.3 (C), 127.8

(CH), 124.2 (C), 83.4 (C), 46.6 (CH₂), 43.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.1 (CH), 24.8 (CH₃), 21.6 (CH₃), 18.8 (CH₃), 14.3 (CH₃). HRMS-ESI: [MH]⁺ Calc. para C₂₁H₃₃BNO₄S: 406.2217; encontrado: 406.2227.

5. Ciclación diborilativa de 1,6-eninos catalizada por platino

5.1. Preparación de los derivados propargílicos

El **propargilmalonato de dimetilo** (Fluka) y la ***N*-(*terc*-butoxycarbonil)-*p*-toluenosulfonamida** (TCI) están disponibles comercialmente y se utilizaron sin previa purificación.

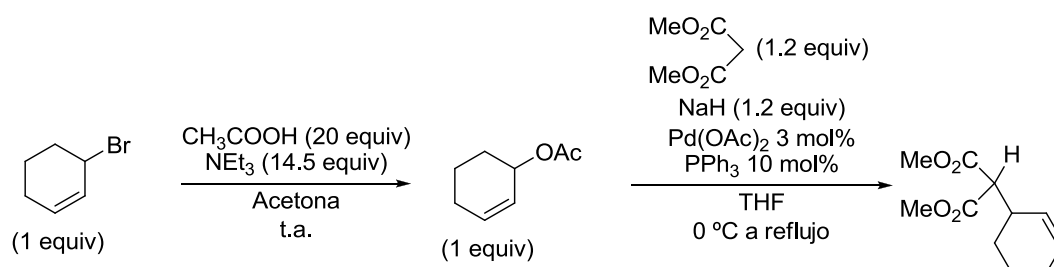
El **2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo** se preparó mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira, descrita en el **Esquema 152** de la **sección 3.2.1** de esta *Parte experimental* (pág. 206).

5.2. Preparación de los derivados alílicos

El **bis(fenilsulfonil)metano** (Fluorochem) está disponible comercialmente y se utilizó sin previa purificación.

La preparación del **acetato de (Z)-4-bromo-2-butenilo** se detalla en el **Esquema 164** de la **sección 4.2** de esta *Parte experimental* (pág. 240).

El **2-(2-ciclohexenil)malonato de dimetilo** se preparó según la metodología descrita en la bibliografía^{233a} y se detalla a continuación:



Esquema 170

Se prepara una disolución de 3-bromociclohexeno (4.5 ml, 38.92 mmol, 1 equiv) en acetona (70 ml), se le añade poco a poco ácido acético (44.5 ml, 0.78 mmol,

²³³ (a) Franzén, J; Bäckvall, J-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6056–6057.

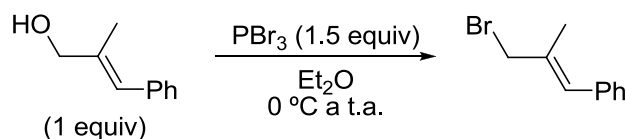
20 equiv) a temperatura ambiente y se agita durante 15 minutos. Después se le añade EtN₃ (75 ml, 0.54 mol, 14.5 equiv) poco a poco y se agita durante 14 horas a esa temperatura. A continuación, se añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (75 ml) a 0 °C hasta que cesa el burbujeo y se elimina el disolvente a presión reducida. Seguidamente se añade Et₂O (10 ml) y se extrae la fase acuosa con Et₂O (3 x 20 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 20 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente hasta sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, para obtener el acetato de ciclohex-2-enilo con un 58 % de rendimiento. A continuación, se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.07 g, 26.8 mmol, 1.2 equiv) en THF anhidro (90 ml) bajo argón, se enfría a 0 °C y se le añade poco a poco malonato de dimetilo (3.1 ml, 26.8 mmol, 1.2 equiv). Esta mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y se le añade una disolución de Pd(OAc)₂ (0.15 g, 1.16 mmol, 3 mol %) y PPh₃ (0.59 g, 2.23 mmol, 10 mol %) en THF anhidro (10 ml) bajo argón seguida del acetato de 2-ciclohexenilo (3.13 g, 22.33 mmol, 1 equiv). Después se calienta a reflujo durante 24 horas. Seguidamente, se le añade agua (30 ml) y Et₂O (30 ml). La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 x 15 ml) y el combinado de las fases orgánicas resultante se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida con precaución y a temperatura ambiente. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 20:1, obteniéndose el **2-(2-ciclohexenil)malonato de dimetilo**^{233a} con un 77 % de rendimiento.

Acetato de 2-ciclohexenilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.98-5.92 (m, 1H), 5.72-5.67 (m, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.58-1.91 (m, 6H).

2-(2-Ciclohexenil)malonato de dimetilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (d ancho, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.51 (d ancho, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.28 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).

²³³ (a) Franzén, J; Bäckvall, J-E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6056-6057.

El **(E)-(3-bromo-2-metilpropenil)benceno**³⁷⁰ se sintetizó a partir de su correspondiente alcohol mediante una reacción de bromación que se detalla a continuación:

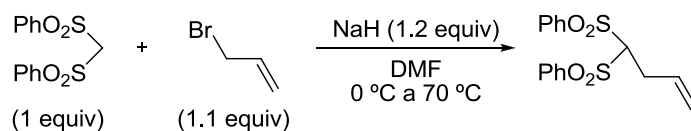


Esquema 171

Se prepara una disolución del (*E*)-2-metil-3-fenil-2-propen-1-ol (0.58 g, 3.94 mmol, 1 equiv) en Et₂O anhidro (10 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. Posteriormente se añade lentamente el PBr₃ (0.56 ml, 5.92 mmol, 1.5 equiv) y se lleva a cabo la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Por último, se añade una disolución de NaHCO₃ al 5% a 0 °C hasta que cesa el burbujeo, se añade Et₂O (10 ml) y se lava la fase orgánica 3 veces con NaHCO₃ al 5%. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente hasta sequedad para dar el **(E)-(3-bromo-2-metilpropenil)benceno** con un 93 % de rendimiento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 6.69 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.09 (s, 3H).

El **4,4-bis(fenilsulfonil)-1-buteno**³⁷¹ se sintetizó mediante una reacción de alquilación, esquematizada y detallada a continuación:



Esquema 172

Se prepara una suspensión de NaH (0.162 g, 4.05 mmol, 1.2 equiv) en DMF anhidra (4 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. Por otro lado, se prepara una disolución del bis(fenilsulfonil)metano (1 g, 3.37 mmol, 1 equiv) en DMF anhidra (4 ml) bajo argón, se añade lentamente a la suspensión ya enfriada y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Seguidamente, se añade poco a poco el bromuro alílico (0.32 ml,

³⁷⁰ Kim, D. D.; Lee, S. J.; Beak, P. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 5376-5386.

³⁷¹ Padwa, A.; Make, M.; Murphree, S. S.; Watterson, S. H.; Ni, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7071-7080.

3.71 mmol, 1.1 equiv) y se agita la mezcla a 70 °C durante 18 horas. Después, se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml) y DCM (10 ml), se extrae la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml) y el combinado de las fases orgánicas resultantes se lava con agua (5 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna en sílicagel usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 2:1. Finalmente, se obtiene el **4,4-bis(fenilsulfonil)-1-buten** con un 70 % de rendimiento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.92 (m, 4H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 4H), 5.81 (ddt, *J* = 16.9 Hz, 10.2 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.13-4.99 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.93 (tt, *J* = 6.4 Hz, 1.5 Hz, 2H).

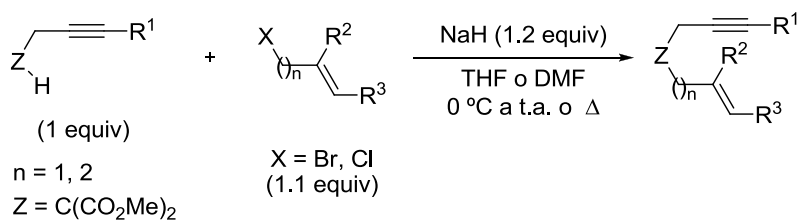
5.3. Síntesis de los 1,6-eninos (22a-l) y los 1,7-eninos (17a, 17h-k)

La síntesis de los 1,6-eninos se llevó a cabo de acuerdo con los dos procedimientos que se va a detallar a continuación. Además se prepararon tres 1,7-eninos sobre los que se llevó a cabo la reacción de ciclación diborilativa.

Sobre el empleo de estos procedimientos generales hay que mencionar cinco excepciones: el **terc-butil(4,4-dimetilhept-1-en-6-in-3-iloxi)dimetilsilano (22j)**, el **5-metoxi-2-metilhept-1-en-6-ino (22k)**, el **acetato de 6-metilhept-6-en-1-in-3-ilo (22l)**, el **2-hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de terc-butilo (17k)** y el **acetato de 1-[(terc-butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)**. Las síntesis de estos compuestos se abordarán más adelante.

La síntesis de 1,6-eninos (**22a-i**) y el **1,7-enino (17a)** se ha llevado a cabo mediante 2 procedimientos de alquilación muy similares, que se detallan a continuación:

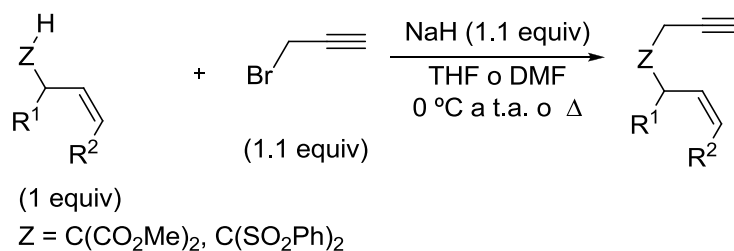
— **Método A:** Este método se utilizó para sintetizar los 1,6-eninos **22a-d** y **22f-h**.



Esquema 173

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.2 equiv) en THF o DMF anhidra (los disolventes y volúmenes utilizados se especifican para cada sustrato preparado) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del derivado propargílico correspondiente (1 equiv) en un pequeño volumen del disolvente utilizado y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1.1 equiv) en un pequeño volumen del disolvente utilizado y se mantiene a la temperatura necesaria para cada caso. La reacción se sigue mediante TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. El tratamiento a seguir una vez finalizada la reacción depende del disolvente que se ha usado. Si el disolvente es THF, se elimina la mayor parte del mismo a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo agua y Et₂O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et₂O. Si el disolvente es DMF, el crudo de reacción se diluye con agua y Et₂O, se separa la fase acuosa y se extrae repetidas veces con Et₂O. La fase orgánica se lava al menos 5 veces con agua y 2 veces con una disolución saturada de NaCl. En todos los casos, la combinación de las fases orgánicas se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro y se filtra. Se elimina totalmente el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna (usando como eluyente hexano/EtOAc).

— **Método B:** Este método se utilizó para sintetizar los 1,6-eninos **22e** y **22i**.

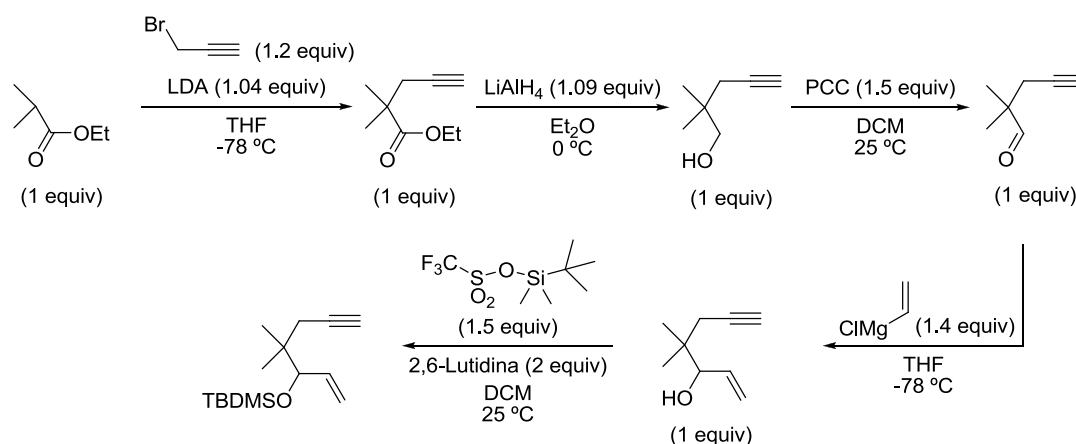


Esquema 174

Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.1 equiv) en THF o DMF anhidra (los disolventes y volúmenes utilizados se especifican para cada sustrato preparado) bajo argón y se enfría a 0 °C. Se añade muy lentamente una disolución del derivado alílico (1 equiv) en un pequeño volumen del disolvente utilizado, y se agita la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución del electrófilo (1.1 equiv) y se mantiene a la temperatura necesaria para cada caso. La reacción se sigue mediante TLC hasta que se consume totalmente el producto de partida. El tratamiento a seguir una vez finalizada la reacción, depende del disolvente que se ha usado. Si el disolvente es THF, se elimina la mayor parte del mismo a presión reducida y se diluye el crudo añadiendo agua y Et₂O. La fase acuosa se separa y se extrae varias veces con Et₂O. Si el disolvente es DMF, el crudo de reacción se diluye con agua y Et₂O, se separa la fase acuosa y se extrae repetidas veces con Et₂O. La fase orgánica se lava al menos 5 veces con agua y 2 veces con una disolución saturada de NaCl. En todos los casos, la combinación de las fases orgánicas se seca sobre Mg₂SO₄ anhidro y se filtra. Se elimina totalmente el disolvente a presión reducida, y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna (usando como eluyente hexano/EtOAc).

El **terc-butil(4,4-dimetilhept-1-en-6-in-3-iloxi)dimetilsilano (22j)** se preparó a partir del 4,4-dimetilhept-1-en-7-in-3-ol cuya síntesis está perfectamente descrita en la bibliografía³⁶⁵ y se detalla a continuación:

³⁶⁵ Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762-10771.



Esquema 175

Se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una disolución de LDA (6.7 g, 62.67 mmol, 1.04 equiv) en THF anhidro (84 ml) bajo argón y se añade poco a poco etil isobutirato (8.1 ml, 60.26 mmol, 1 equiv), tras lo cual se agita la mezcla a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 25 minutos. Se añade bromuro propargílico (7.79 ml, 72.31 mmol, 1.2 equiv) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Después, se añade una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y DCM (30 ml). La fase orgánica se lava con agua (20 ml) y una disolución acuosa saturada de NaCl (20 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida con cuidado. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla pentano/ Et_2O de 9:1 a 8:2, para obtener el 2,2-dimetilpent-4-inoato de etilo como un aceite incoloro con un 74 % de rendimiento. En el siguiente paso, se prepara una disolución de LiAlH_4 (1M en Et_2O , 31.81 ml, 31.81 mmol, 1.09 equiv) en Et_2O anhidro (100 ml) bajo argón, se enfría a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y con cuidado se añade una disolución de 2,2-dimetilpent-4-inoato de etilo (4.5 g, 29.18 mmol, 1 equiv) en Et_2O anhidro (30 ml) bajo argón. La mezcla se agita durante media hora a esa temperatura. Seguidamente, se añade una disolución acuosa de KOH al 10% a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que se deja de observar burbujeo y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Después, se filtra el crudo en una pequeña cantidad de celita, se elimina el disolvente a presión reducida con cuidado y se obtiene el 2,2-dimetilpent-4-in-1-ol con un 92 % de rendimiento. Con el alcohol sintetizado (3.02 g, 26.92 mmol, 1 equiv) y celita (26 g) se prepara una suspensión en DCM (160 ml), a la que se le añade PCC (8.7 g, 40.38 mmol, 1.5 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El crudo se filtra en una pequeña

cantidad sílicagel y el filtrado se concentra a presión reducida y a temperatura ambiente, para dar el 2,2-dimetilpent-4-inal con un 52 % de rendimiento. Seguidamente, el aldehído sintetizado (1.5 g, 14 mmol, 1 equiv) se disuelve en THF anhidro (40 ml) bajo argón, se enfría a -78 °C, se añade poco a poco cloruro de vinilmagnesio (1.6M en TH, 12.25 ml, 19.6 mmol, 1.4 equiv) y se agita durante 3 horas a esa temperatura. Después, se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a 0 °C hasta que cesa el burbujeo, se añade DCM y la fase orgánica se separa, se lava con agua (15 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida con precaución y a temperatura ambiente. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 7:1, para dar el 4,4-dimetilhept-1-en-6-in-3-ol como un aceite incoloro con un 60 % de rendimiento. Por último, se lleva a cabo la reacción de protección del alcohol descrita en la bibliografía.³⁷² Para ello, se enfría una disolución del alcohol (0.58 g, 4.19 mmol, 1 equiv) en DCM anhidro (5 ml) bajo argón a 0 °C, se añade el triflato de TBDMSi (1.44 ml, 6.28 mmol, 1.5 equiv) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras lo cual, se añade DCM (15 ml) y una disolución acuosa de HCl al 10% (10 ml), se separan las fases y la fase acuosa se extrae con DCM (3 x 10 ml). El combinado de las fases orgánicas resultante se lava con agua (15 ml), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida para dar 0.8 g (76 % de rendimiento) de **terc-butil(4,4-dimetilhept-1-en-6-in-3-iloxi)dimetilsilano (22j)**.

2,2-Dimetilpent-4-inoato de etilo: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.99 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 6H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

2,2-Dimetilpent-4-in-1-ol: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.44 (s, 2H), 2.17 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 2 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 0.99 (s, 6H).

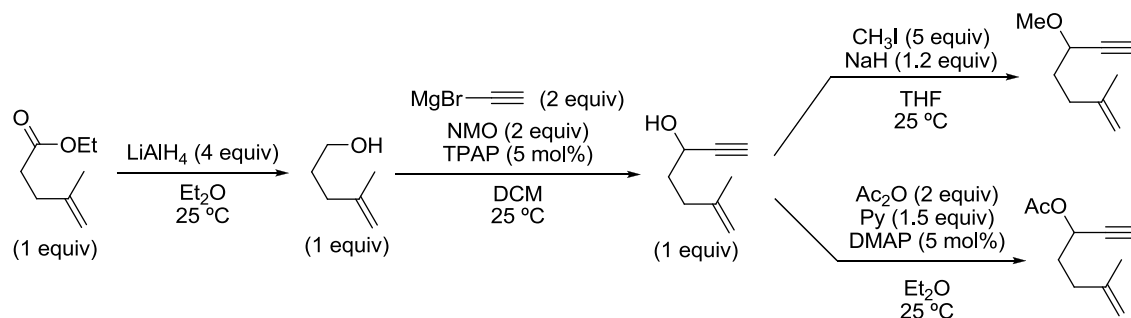
2,2-Dimetilpent-4-inal: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.52 (s, 1H), 2.33 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.15 (s, 6H).

4,4-Dimetilhept-1-en-6-in-3-ol: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (ddd, *J* = 16.9 Hz, 10.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.28 (dt, *J* = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.00 (t, *J*

³⁷² Corey, E. J.; Cho, H.; Rücker, C.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3455-3458.

= 5.8 Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 16.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 16.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.01 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

Tanto el **5-metoxi-2-metilhept-1-en-6-ino (22k)** como el **acetato de 6-metilhept-6-en-1-in-3-ilo (22l)** se sintetizaron a partir del 6-metilhept-6-en-1-in-3-ol mediante distintas protecciones. Este alcohol se sintetizó según la metodología descrita en la bibliografía³⁷³ y se detalla a continuación:



Esquema 176

Se prepara una disolución de 4-metilpent-4-enoato de etilo (5 g, 35.2 mmol, 1 equiv) en Et₂O anhidro (115 ml) bajo argón y se añade poco a poco y a temperatura ambiente LiAlH₄ (1M en Et₂O, 35.2 ml, 35.2 mmol, 4 equiv). La mezcla se agita vigorosamente durante 4 horas a esa temperatura, tras lo cual se añade Na₂SO₄·10H₂O a 0 °C hasta que cesa el burbujeo, se añade Et₂O y se filtra para eliminar las sales formadas. El filtrado se concentra a presión reducida con cuidado y a temperatura ambiente para dar 4.63 g (99 % rendimiento) del 4-metilpent-4-en-1-ol. A continuación, en un matraz de 2 bocas se prepara una disolución del alcohol sintetizado (1.76 g, 17.57 mmol, 1 equiv), NMO (4.12 g, 35.14 mmol, 2 equiv) y tamiz molecular activado (18 g) en DCM anhidro (88 ml) bajo argón y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de este tiempo, se añade TPAP (0.31 g, 0.88 mmol, 5 mol %) y se agita durante una hora a esa temperatura. Una vez formado el aldehído y sin aislarlo, se enfría la mezcla de reacción a 0 °C y se añade lentamente con un embudo de adición el bromuro de etinil magnesio (0.5M en THF, 70.28 ml, 35.14 mmol, 2 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después se le añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (40 ml) y EtOAc (40 ml) a 0 °C. La

³⁷³ Fernández-Mateos, A.; Teijón, P. H.; Burón, L. M.; Clemente, R. R.; González, R. R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9973-9982. Park, H.; Hong, Y.; Kim, Y. B.; Choi, T. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3442-3445.

fase orgánica se separa, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (50 ml), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida con mucho cuidado y a temperatura ambiente. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 9:1, obteniéndose el 6-metilhept-6-en-1-in-3-ol³⁷⁴ como un aceite incoloro con un 19 % de rendimiento.

4-Metilpent-4-en-1-ol: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.66 (s ancho, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.66 (m, 2H).

6-Metilhept-6-en-1-in-3-ol: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.73 (s ancho, 2H), 4.4 (td, *J* = 6.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.30-2.05 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.74 (s, 3H).

El **5-metoxi-2-metilhept-1-en-6-ino (22k)** se preparó a partir del 6-metilhept-6-en-1-in-3-ol utilizando condiciones estándar de metilación, como se muestra en el **Esquema 176** y se detalla a continuación. Se prepara una suspensión de NaH (60% en aceite, 0.078 g, 1.96 mmol, 1.2 equiv) en THF anhidro (10 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. A esta suspensión se le añade poco a poco una disolución del alcohol (0.2 g, 1.61 mmol, 1 equiv) en THF anhidro (2 ml) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se añade yodometano (0.5 ml, 8.05 mmol, 5 equiv) a 0 °C y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Seguidamente, se le añade agua (10 ml) y Et₂O (10 ml). La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 x 10 ml) y el combinado de las fases orgánicas resultante se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida con mucho cuidado y a temperatura ambiente. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 60:1, lo que proporciona el **5-metoxi-2-metilhept-1-en-6-ino (22k)** como un aceite incoloro con un 32 % de rendimiento.

El **acetato de 6-metilhept-6-en-1-in-3-ilo (22l)** se preparó a partir del 6-metilhept-6-en-1-in-3-ol utilizando condiciones estándar de acetilación, como se muestra en el **Esquema 176** y se detalla a continuación. Se prepara una disolución del alcohol (0.2 g, 1.61 mmol, 1.1 equiv) y DMAP (0.001 g, 0.08 mmol, 5 mol %) en Et₂O anhidro (3 ml) bajo argón y se enfría a 0 °C. A esta disolución se le añade poco a poco anhídrido acético (0.3 ml, 3.22 mmol, 2 equiv) y seguidamente piridina (0.2 ml, 2.41

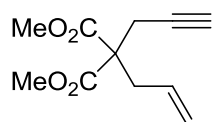
³⁷⁴ Copéret, C. Negishi, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 165-168.

mmol, 1.5 equiv) y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Después, se le añade agua (10 ml) y Et₂O (10 ml). La fase acuosa se extrae con Et₂O (3 x 10 ml) y el combinado de las fases orgánicas resultante se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida con mucho cuidado y a temperatura ambiente. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 30:1, para dar el **acetato de 6-metilhept-6-en-1-in-3-ilo (22i)** como un aceite incoloro con un 73 % de rendimiento.

El **acetato de 1-[(*terc*-butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)** se preparó a partir del **2-hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (17k)**, cuya síntesis se encuentra perfectamente descrita en la bibliografía³⁶⁵ y está detallada en el **Esquema 169** de la **sección 4.3** de esta *Parte experimental* (pág. 245).

5.4. Datos experimentales de los 1,6-eninos (22a-l) y los 1,7-eninos (17a, 17h, 17k)

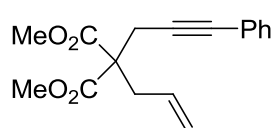
2-Alil-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22a)



Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 173, sección 5.3**, pág. 279), utilizando THF (67 ml) como disolvente para 13.15 mmol del propargilmalonato de dimetilo (2 ml). El compuesto **22a** se obtuvo, tras 19 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 89 % de rendimiento. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁷⁵

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.62 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 9.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 5.23–5.10 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.84–2.78 (m, 4H), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

2-Alil-2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (22b)



Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 173, sección 5.3**, pág. 279), utilizando THF (15 ml) como disolvente para 3.19 mmol del 2-(3-fenilprop-2-inil)malonato de dimetilo (0.79 g). El compuesto **22b** se obtuvo, tras 48 horas de reacción a temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc

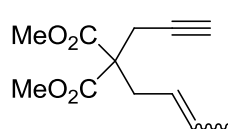
³⁶⁵ Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762-10771.

³⁷⁵ Miura, K.; Saito, H.; Fujisawa, N.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8119-8122.

20:1, como un aceite incoloro con un 73 % de rendimiento. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁷⁶

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.33 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 5.69 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 9.9 Hz, 7.5 Hz, 1H), 5.26-5.11 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.02 (s, 2H), 2.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

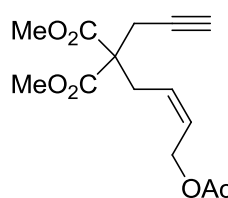
2-(But-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22c)



Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 173, sección 5.3**, pág. 279), utilizando DMF (20 ml) como disolvente para 11.75 mmol del propargilmalonato de dimetilo (1.8 ml). El compuesto **22c** se obtuvo, tras 14 horas de reacción a temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un 83 % de rendimiento. El compuesto **22c** se aisló como mezcla de isómeros *E:Z* (83:17). La proporción de isómeros *E:Z* se determinó mediante ¹H-RMN por integración del metileno alílico: doblete a 2.73 ppm para el (**E**)-**22c** y doblete a 2.84 ppm para el (**Z**)-**22c**. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁷⁷

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.62-5.40 (m, 2H), 5.23-5.05 (m, 2H), 3.73 (s, 12H), 2.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H-*Z*), 2.81-2.76 (m, 4H), 2.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H-*E*), 2.0 (t, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

(Z)-2-(4-Acetoxibut-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22d)



Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 173, sección 5.3**, pág. 279), utilizando DMF (40 ml) como disolvente para 11.75 mmol del propargilmalonato de dimetilo (2 g). El compuesto **22d** se obtuvo, tras 23 horas de reacción a 70 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 75 % de rendimiento. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁷⁸

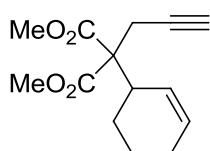
³⁷⁶ Park, K. H.; Chung, Y. K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 854-866.

³⁷⁷ Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5025-5036.

³⁷⁸ Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R.; Hirose, C. J. *Org. Chem.* **2001**, 66, 3004-3020.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.73 (dt, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.51-5.37 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H).

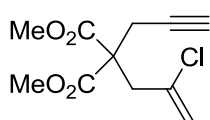
2-(Ciclohex-2-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22e)



Este compuesto se preparó mediante el **Método B** de alquilación (**Esquema 174, sección 5.3**, pág. 280), utilizando THF (15 ml) como disolvente para 3.3 mmol del 2-(2-ciclohexenil)malonato de dimetilo (0.7 g). El compuesto **22e** se obtuvo, tras 7 horas de reacción a 40 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un 80 % de rendimiento. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁷⁹

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.82-5.64 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 17$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 2.8 (dd, $J = 17$ Hz, 2.6 Hz, 1H), 2.01 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 1H).

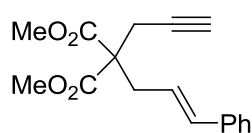
2-(2-Cloroalil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22f)



Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 173, sección 5.3**, pág. 279), utilizando THF (20 ml) como disolvente para 5.88 mmol del propargilmalonato de dimetilo (1 g) y usando el derivado alílico clorado. El compuesto **22f** se obtuvo, tras 72 horas de reacción a reflujo y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un 58 % de rendimiento.

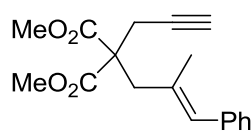
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.40-5.34 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.21 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.04 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 169.8 (C), 136.4 (C), 118.3 (CH_2), 78.8 (C), 72.2 (C), 56.0 (C), 53.2 (CH_3), 41.4 (CH_2), 22.5 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NaCl}$: 267.0394; encontrado: 267.0397.

³⁷⁹ Pagenkopf, B. L.; Belanger, D. B.; O'Mahony, D. J. R.; Livinghouse, T. *Synthesis* **2000**, 7, 1009-1019.

(E)-2-(3-fenilprop-2-en-1-il)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22g)

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 173, sección 5.3**, pág. 279), utilizando THF (20 ml) como disolvente para 5.88 mmol del propargilmalonato de dimetilo (1 g). El compuesto **22g** se obtuvo, tras 18 horas de reacción a temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 95:5, como un aceite incoloro con un 85 % de rendimiento. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁸⁰

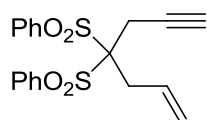
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.17 (m, 5H), 6.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.0 (dt, *J* = 15.6 Hz, 7.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.97 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.06 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H).

(E)-2-(2-Metil-3-fenilalil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (22h)

Este compuesto se preparó mediante el **Método A** de alquilación (**Esquema 173, sección 5.3**, pág. 279), utilizando THF (15 ml) como disolvente para 3.33 mmol del propargilmalonato de dimetilo (0.57 g). El compuesto **22h** se obtuvo, tras 17 horas de reacción a temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 15:1, como un aceite incoloro con un 81 % de rendimiento.

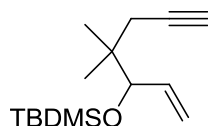
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.27 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 3H), 6.45 (s ancho, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.9 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.07 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.78 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 170.7 (C), 137.9 (C), 132.8 (C), 131.0 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 126.6 (CH), 79.4 (C), 72.1 (CH), 57.2 (C), 52.9 (CH₃), 42.8 (CH₂), 23.0 (CH₂), 18.8 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₈H₂₀O₄Na: 323.1253; encontrado: 323.1243.

³⁸⁰ Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12491-12509.

4,4-Bis(fenilsulfonil)hept-1-en-6-ino (22i)

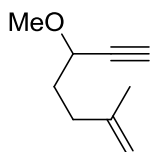
Este compuesto se preparó mediante el **Método B** de alquilación (**Esquema 174, sección 5.3**, pág. 280), utilizando DMF (7 ml) como disolvente para 0.69 mmol del 4,4-bis(fenilsulfonil)-1-butenos (0.23 g). El compuesto **22i** se obtuvo, tras 18 horas de reacción a temperatura ambiente y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 4:1, como un sólido blanco (147-149 °C) con un 70 % de rendimiento. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁸¹

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.09 (m, 4H), 7.72 (tt, *J* = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 2H), 7.63-7.55 (m, 4H), 6.08 (ddt, *J* = 16.7 Hz, 9.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 5.36-5.26 (m, 2H), 3.18 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H).

terc-Butil(4,4-dimetilhept-1-en-6-in-3-iloxi)dimetilsilano (22j)

La preparación del compuesto **22j** se encuentra detalladamente descrita en la **sección 5.3** de esta *Parte experimental* (**Esquema 175**, pág. 281).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.77 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 10.3 Hz, 7.5 Hz, 1H), 5.20-5.09 (m, 2H), 3.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 16.4 Hz, 2.6 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 16.6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 138.6 (CH), 116.7 (CH₂), 82.9 (C), 80.0 (C), 70.1 (CH), 38.4 (C), 28.8 (CH₂), 26.1 (CH₃), 23.3 (CH₃), 22.4 (CH₃), 18.4 (C), -3.7 (CH₃), -4.8 (CH₃). TOF MS-EI: [M]⁺ Calc. para C₁₅H₂₈O₄Si: 252.1909; encontrado: 252.1920.

5-Metoxi-2-metilhept-1-en-6-ino (22k)

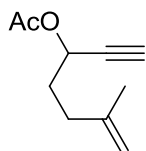
La preparación del compuesto **22k** se encuentra detalladamente descrita en la **sección 5.3** de esta *Parte experimental* (**Esquema 176**, pág. 283). El compuesto caracterizado contenía una pequeña cantidad de pentano.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.94 (td, *J* = 6.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.18 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.74

³⁸¹ Oppolzer, W.; Pimm, A.; Stammen, B.; Hume, W. E. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 623-629.

(s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 145.0 (C), 110.5 (CH_2), 82.8 (C), 74.1 (CH), 70.8 (CH_3), 56.7 (CH), 33.7 (CH_2), 33.3 (CH_2), 22.7 (CH_3). TOF MS-EI: $[\text{M}]^+$ Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$: 138.1045; encontrado: 138.1026.

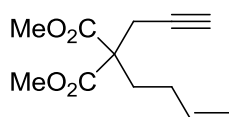
Acetato de 6-metilhept-6-en-1-in-3-ilo (22I)



La preparación del compuesto **22I** se encuentra detalladamente descrita en la **sección 5.3** de esta *Parte experimental* (**Esquema 176**, pág. 283). El compuesto caracterizado contenía una pequeña cantidad de pentano.

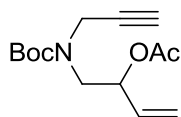
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (td, $J = 6.6$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.74 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 170.0 (C), 144.2 (C), 110.9 (CH_2), 81.3 (C), 73.9 (CH), 63.6 (CH), 33.1 (CH_2), 32.8 (CH_2), 22.6 (CH_3), 21.1 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$: 189.0886; encontrado: 189.0890.

2-(But-3-enil)-2-(prop-2-inil)malonato de dimetilo (17a)



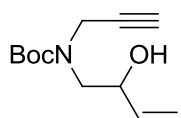
La preparación del compuesto **17a** se encuentra detallada en la **sección 4.3** de esta *Parte experimental* (**Esquema 167**, pág. 243) y sus datos recogidos en la **sección 4.5.2** de esta *Parte experimental* (pág. 246).

Acetato de 1-[(*tert*-butoxicarbonil)(prop-2-in-1-il)amino]but-3-en-2-ilo (17h)



La preparación del compuesto **17h** se encuentra detallada en la **sección 4.3** de esta *Parte experimental* (**Esquema 169**, pág. 245). Este compuesto se encuentra descrito en la **sección 4.5.2** de esta *Parte experimental* (pág. 257).

2-Hidroxibut-3-enilprop-2-inilcarbamato de *tert*-butilo (17k)



La preparación del compuesto **17k** se encuentra detallada en la **sección 4.3** de esta *Parte experimental* (**Esquema 169**, pág. 245). Este compuesto se encuentra descrito en la bibliografía.³⁶⁵

³⁶⁵ Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762-10771.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (ddd, $J = 16.4$ Hz, 10.6 Hz, 5.8 Hz, 4H), 5.33 (d ancho, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.35–4.39 (m, 1 H), 4.07 (s ancho, 2 H), 3.44 (dd, $J = 14.6$ Hz, 3.8 Hz, 2H), 3.37 (s ancho, 1H), 2.24 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

5.5. Procedimiento general para la ciclación diborilativa de los 1,6-eninos

La reacción de ciclación diborilativa se ha llevado a cabo según dos procedimientos muy similares en los que únicamente varía la secuencia de adición de los reactivos. En el primer procedimiento, se añaden todos los reactivos al mismo tiempo desde el principio y en el segundo se añade el bis(pinacolato)diboro una vez formado el producto de transposición. A continuación se describen ambos procedimientos:

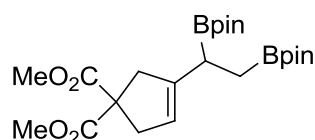
- **Procedimiento A:** En un matraz seco de 10 ml se introduce el 1,6-enino correspondiente (0.2 mmol, 1 equiv), bis(pinacolato)diboro (1.2 equiv) y PtCl_2 (5 mol %). Después de hacer vacío y purgar el sistema con argón, se añade tolueno anhidro (1 ml). La mezcla se agita durante el tiempo y temperatura indicadas para cada compuesto. Posteriormente se deja enfriar a temperatura ambiente y se lleva a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente mezclas de hexano/ EtOAc o pentano/ Et_2O (indicado para cada compuesto), lo que proporciona los diboronatos correspondientes (ver condiciones y resultados detallados para cada compuesto).

- **Procedimiento B:** En un matraz seco de 10 ml se introduce el 1,6-enino correspondiente (0.2 mmol, 1 equiv) y PtCl_2 (5 mol %). Después de hacer vacío y purgar el sistema con argón, se añade tolueno anhidro (1 ml). La mezcla se agita durante el tiempo y temperatura indicadas para cada compuesto. La reacción se sigue por TLC o por ^1H -RMN (de una alícuota) y una vez formado el producto de transposición se añade bis(pinacolato)diboro (1.2 equiv) disuelto en tolueno anhidro (0.5 ml) bajo argón. La reacción se sigue por TLC y una vez finalizada, se deja enfriar a temperatura ambiente y se lleva a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente mezclas de hexano/ EtOAc o pentano/ Et_2O (indicado para cada compuesto), lo que proporciona los diboronatos correspondientes (ver condiciones y resultados detallados para cada compuesto).

5.6. Datos experimentales de los compuestos obtenidos

5.6.1. Datos experimentales de los diboronatos (23a, 23f)

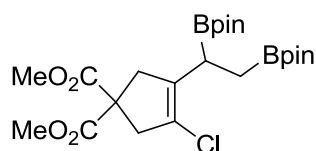
3-(1,2-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (23a)



El compuesto **23a** se obtuvo siguiendo el *procedimiento A de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291), tras 2 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, como un aceite incoloro con un 56 % de rendimiento aislado. El compuesto se obtuvo con trazas de un compuesto no identificable.³⁸² Al recolumnar la muestra usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 3:1, se obtuvo una muestra analítica pura con la que se llevó a cabo la caracterización del compuesto.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.17 (s ancho, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.07 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.94 (s ancho, 2H), 2.91 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.22 (s, 12H), 1.21 (s, 6H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (dd, *J* = 16 Hz, 10.3 Hz, 1H), 0.95 (dd, *J* = 16 Hz, 5.9 Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 173.0 (C), 173.0 (C), 144.8 (C), 118.5 (CH), 83.4 (C), 83.2 (C), 59.4 (C), 52.8 (CH₃), 43.3 (CH₂), 40.7 (CH₂), 25.1 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.9 (CH₃). ¹¹B-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 34.36, 22.52. HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₂₃H₃₈B₂O₈Na: 487.2645; encontrado: 487.2633.

3-(1,2-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil)-4-clorociclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (23f)



El compuesto **23f** se sintetizó siguiendo el *procedimiento B de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291), tras 8 horas de reacción a 80 °C (adición de B₂pin₂ tras 4 horas), usando un 10 mol % de PtCl₂ y como eluyente una mezcla pentano/Et₂O de 7:1 a 4:1. El compuesto se obtuvo como un aceite incoloro con un 17 % de rendimiento aproximado. El compuesto **23f** se aisló con trazas de un compuesto no identificable.

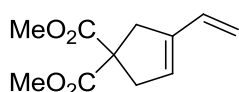
³⁸² El compuesto **23a** se descompone al purificarlo en sílicagel. Se realizó un ensayo para comprobar la estabilidad del compuesto en la misma, y se corroboró su descomposición al mantenerlo disuelto en un pequeño volumen de eluyente y en presencia de sílicagel durante una hora.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.45 (dd, $J = 9.9$ Hz, 6.4 Hz, 1H), 1.22 (s ancho, 24H), 1.10 (dd, $J = 16$ Hz, 10.3 Hz, 1H), 0.83 (dd, $J = 15.8$ Hz, 6.4 Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.0 (C), 137.3 (C), 119.5 (C), 83.6 (C), 83.3 (C), 56.4 (C), 53.1 (CH_3), 53.0 (CH_3), 44.7 (CH_2), 40.6 (CH_2), 25.1 (CH_3), 24.9 (CH_3), 24.9 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{B}_2\text{ClO}_8\text{Na}$: 521.2264; encontrado: 521.2256.

5.6.2. Datos experimentales de los productos de transposición (24a, 24f-i, 24l)

Además de los productos de ciclación diborilativa, se han obtenido productos de transposición. En esta sección se encuentran caracterizados.

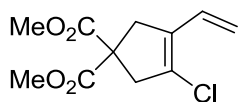
3-Vinilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (24a)



El compuesto **24a** se sintetizó siguiendo el *procedimiento A de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291) en ausencia de B_2pin_2 , tras 5 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla hexano/ EtOAc 15:1. El compuesto se obtuvo como un aceite incoloro con un 70 % de rendimiento aislado. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁸³

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.48 (dd, $J = 17.7$ Hz, 10.4 Hz, 1H), 5.58 (s ancho, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.14 (s ancho, 2H), 3.11 (s ancho, 2H).

3-Cloro-4-vinilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (24f)



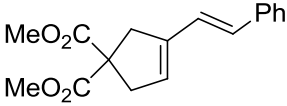
El compuesto **24f** se sintetizó siguiendo el *procedimiento B de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291), tras 8 horas de reacción a 80 °C (adición de B_2pin_2 tras 4 horas), usando un 10 mol % de PtCl_2 y como eluyente una mezcla pentano/ Et_2O de 7:1 a 4:1. El compuesto se obtuvo como un aceite incoloro con un 12 % de rendimiento aproximado. El compuesto **24f** se aisló con trazas de un compuesto no identificable.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.61 (dd, $J = 17.5$ Hz, 11 Hz, 1H), 5.29-5.14 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.30 (s, 2H), 3.17 (s, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.7 (C),

³⁸³ González-Rodríguez, C; Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12916-12917.

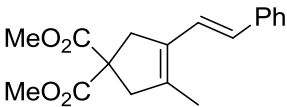
132.5 (C), 128.8 (CH), 125.9 (C), 117.4 (CH₂), 56.1 (C), 53.4 (CH₃), 45.4 (CH₂), 38.9 (CH₂).
 HRMS-El+: [M]⁺ Calc. para C₁₁H₁₃ClO₄: 244.0502; encontrado: 244.0513.

(E)-3-Estirilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (24g)

 El compuesto **24g** se sintetizó siguiendo el *procedimiento B de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291), tras 42 horas de reacción a 80 °C (adición de B₂pin₂ tras 22.5 horas) y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 10:1. El compuesto se obtuvo como un aceite incoloro con un 25 % de rendimiento aproximado. El compuesto **24g** se aisló con trazas de un compuesto no identificable. Este compuesto está descrito en la bibliografía.³⁸⁴

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.72 (s ancho, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.29 (s ancho, 2H), 3.19 (s ancho, 2H).

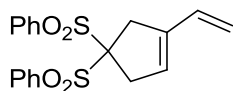
(E)-3-Metil-4-estirilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (24h)

 El compuesto **24h** se sintetizó siguiendo el *procedimiento B de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291), tras 48 horas de reacción a 50 °C (adición de B₂pin₂ tras 5 horas) y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 10:1. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (P.f. 113-115 °C) con un 43 % de rendimiento aislado (63 % de rendimiento calculado por RMN).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.38 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.28 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.86 (s ancho, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 172.8 (C), 137.9 (C), 135.8 (C), 131.2 (C), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 122.3 (CH), 57.4 (C), 53.1 (CH₃), 46.8 (CH₂), 41.2 (CH₂), 13.9 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₈H₂₀O₄Na: 323.1253; encontrado: 323.1250.

³⁸⁴ J.W. Faller, J. W.; Fontaine, P. P. J. *Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1912-1918.

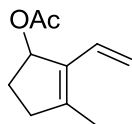
4,4-Bis(fenilsulfonil)-1-vinil-ciclopenteno (**24i**)



El compuesto **24i** se sintetizó siguiendo el *procedimiento A de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291), tras 20 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una gradiente de una mezcla hexano/EtOAc de 10:1 a 5:3. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco (P.f. 114-115 °C) con un 24 % de rendimiento aproximado. El compuesto **24i** se aisló con trazas de un compuesto no identificable. Este compuesto está descrito en la bibliografía.¹⁸⁰

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.85 (m, 4H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 4H), 6.08 (dd, *J* = 17.3 Hz, 11 Hz, 1H), 5.14 (s ancho, 1H), 5.05-4.88 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.28 (s, 2H).

Acetato de 3-metil-2-vinilciclopent-2-enilo (**24l**)



El compuesto **24l** se obtuvo siguiendo el *procedimiento A de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291) en ausencia de B₂pin₂, tras 24 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente una mezcla pentano/Et₂O 40:1, como un aceite incoloro con un 14 % de rendimiento aislado. El compuesto es algo volátil y se ha caracterizado con una pequeña cantidad de pentano.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6.52 (dd, *J* = 17.6 Hz, 11.2 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.16-5.05 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83-1.73 (m, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, DEPT-135) δ 171.3 (C), 145.9 (C), 132.7 (C), 128.9 (CH), 114.2 (CH₂), 79.9 (CH), 36.9 (CH₂), 30.1 (CH₂), 21.5 (CH₃), 14.7 (CH₃). HRMS-ESI: [MNa]⁺ Calc. para C₁₀H₁₄O₂Na: 189.0886; encontrado: 189.0892.

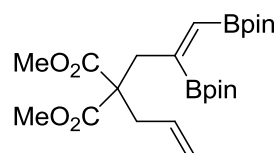
5.6.3. Datos experimentales de los productos de diboración del alquino (**25a**, **25f-g**)

Además de los productos de ciclación diborilativa y de transposición, en algunos sustratos se dio la diboración del alquino. En esta sección se encuentran caracterizados. A pesar de que se realizaron experimentos bidimensionales NOESY para corroborar la configuración del doble enlace que contiene a los grupos pinacolato de boro, no se pudo determinar con exactitud. Sin embargo, se considerará una

¹⁸⁰ Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6785-6786.

adición *syn* de ambos grupos en el alquino inicial, teniendo en cuenta el mecanismo de la reacción de diboración descrito en la bibliografía.^{70a}

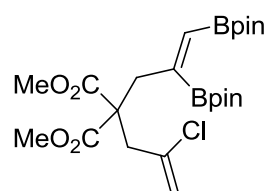
(E)-2-Alil-2-(2,3-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)malonato de dimetilo (25a)



El compuesto **25a** se sintetizó siguiendo el *procedimiento A de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291) utilizando como catalizador $\text{Pt}(\text{acac})_2$, tras 50 horas de reacción a 50 °C y usando como eluyente un gradiente de una mezcla pentano/ Et_2O 3:1 a 2:1. El compuesto se obtuvo como un aceite incoloro con un 22 % de rendimiento (calculado por RMN). El compuesto **25a** se aisló con trazas de $\text{Pt}(\text{acac})_2$ y tras recolumnar con una mezcla pentano/ Et_2O 6:1 se consiguió aislar una muestra analítica para la caracterización.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.96 (s, 1H), 5.81 (ddt, $J = 17.4$ Hz, 10.1 Hz, 7.6 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.87 (s, 2H), 2.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.28 (s, 12H), 1.26 (s, 12H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.5 (C), 133.5 (CH), 118.6 (CH_2), 84.0 (C), 83.6 (C), 59.1 (C), 52.4 (CH_3), 41.4 (CH_2), 37.2 (CH_2), 25.2 (CH_3), 25.1 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{B}_2\text{O}_8$: 465.2834; encontrado: 465.2838.

(E)-2-(2,3-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-2-(2-cloroalil)malonato de dimetilo (25f)

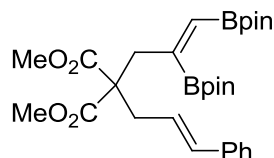


El compuesto **25f** se sintetizó siguiendo el *procedimiento A de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291), tras 17 horas de reacción a 50 °C, usando un 10 mol % de PtCl_2 y como eluyente una mezcla hexano/ EtOAc 5:1. El compuesto se obtuvo como un aceite incoloro con un 57 % de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.97 (s ancho, 1H), 5.34 (s ancho, 1H), 5.30 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.07 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.26 (s, 12H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.0 (C), 137.5 (C), 117.4 (CH_2), 84.1 (C), 83.6 (C), 57.3 (C), 52.6 (CH_3), 41.9 (CH_2), 41.3 (CH_2), 25.1 (CH_3), 25.0 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{B}_2\text{O}_8\text{NaCl}$: 521.2255; encontrado: 521.2255.

⁷⁰ (a) Marder, T. B.; Norman, N. C. *Top. Catal.* **1998**, 5, 63-73.

2-((E)-2,3-Bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)-2-(3-fenilprop-2-en-1-il)malonato de dimetilo (25g)

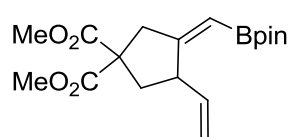


El compuesto **25g** se sintetizó siguiendo el *procedimiento A de ciclación diborilativa* (sección 5.5, pág. 291), tras 3 horas a 50 °C y 20 h a 70 °C, y usando como eluyente un gradiente de una mezcla hexano/EtOAc 15:1. El compuesto se obtuvo como un aceite incoloro con un 14 % de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.22 (m, 4H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.39 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 14.7 Hz, 7.2 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.92 (s, 2H), 2.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.27 (s, 12H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.5 (C), 137.7 (C), 133.5 (CH), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 125.3 (CH), 84.1 (C), 83.6 (C), 59.4 (C), 52.4 (CH_3), 41.7 (CH_2), 36.5 (CH_2), 25.2 (CH_3), 25.1 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{B}_2\text{O}_8\text{Na}$: 563.2968; encontrado: 563.2990.

6. Intentos de preparación de alquenilboronatos

(Z)-3-((4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metileno)-4-vinilciclopentano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (30)



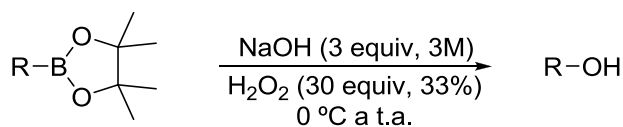
El compuesto **30** se preparó siguiendo el procedimiento que se detalla a continuación. Se prepara una disolución de $[\text{Rh}(\text{Cl})(\text{cod})]_2$ (0.009 mmol, 5 mol %, 4 mg) y de KO^tBu (0.02 mmol, 11 mol %, 2 mg) en tolueno anhidro (1 ml) bajo argón, y se agita a t.a. durante 45 minutos. A continuación, se añade cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio (0.02 mmol, 11 mol %, 7 mg) y se agita durante 2 h a t.a., tras lo cual, se añade bis(pinacolato)diboro (0.21 mmol, 1.2 equiv, 54 mg) y se agita la mezcla durante 15 minutos. Por último, se añade una disolución del enino **22d** (0.18 mmol, 1 equiv, 50 mg) en tolueno anhidro (1 ml) bajo argón y se agita a t.a. durante 48 h. A continuación, se filtra el crudo por celita, se elimina el disolvente y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 10:1, obteniéndose el compuesto **30** como un aceite incoloro con un 16 % de rendimiento aislado.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (ddd, $J = 17.2$ Hz, 10.3 Hz, 6.2 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.01 (dt, $J = 17.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.92 (dt, $J = 10.3$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (dt, $J = 17$ Hz, 1.9 Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 13.6$ Hz, 8.5 Hz, 0.8 Hz, 1H), 2.27 (dd, $J = 13.6$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.21 (s, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.1 (C), 172.0 (C), 165.6 (C), 140.5 (CH), 113.6 (CH_2), 82.9 (C), 58.4 (C), 52.8 (CH_3), 52.7 (CH_3), 45.7 (CH), 43.7 (CH_2), 39.4 (CH_2), 24.9 (CH_3), 24.8 (CH_3). HRMS-FAB $^+$: $[\text{MH}]^+$ Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BO}_6$: 351.1978; encontrado: 351.1984.

7. Funcionalizaciones de alil- y alquilboronatos

7.1. Procedimiento general para la oxidación de los alilboronatos

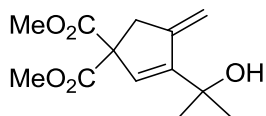
Se prepara una disolución del alilboronato (0.14 mmol, 1 equiv) en THF (5 ml) y se adicionan lentamente 0.14 ml de una disolución acuosa 3M de NaOH (0.42 mmol, 3 equiv) a temperatura ambiente. A continuación, se enfría la mezcla a 0 °C y se añaden gota a gota 0.45 ml de H_2O_2 al 33% w/v (4.37 mmol, 30 equiv). La reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se añade agua y Et_2O a la mezcla de reacción. La fase acuosa se separa y se extrae con Et_2O (3 x 10 ml). La fase orgánica resultante se seca sobre Mg_2SO_4 anhidro y se filtra a través de Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna.



Esquema 177

7.1.1. Datos experimentales de alcoholes sintetizados a partir de los alil- y alquilboronatos (27a-f)

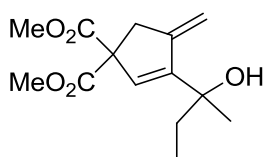
3-(2-Hidroxiopropan-2-il)-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27a)



Se obtuvo el compuesto **27a** siguiendo el *procedimiento general de oxidación* (sección 7.1, pág. 298) a partir del compuesto **6a**, tras 1 hora de reacción a 25 °C, como un aceite amarillo con un 98 % de rendimiento, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 2:1.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.10 (s ancho, 1H), 5.25 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.20 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.93 (s ancho, 1H), 1.48 (s, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.1 (C), 154.3 (C), 146.9 (C), 130.5 (CH), 107.5 (CH_2), 70.8 (C), 62.5 (C), 53.1 (CH_3), 39.7 (CH_2), 29.6 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$: Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$: 277.1046; encontrado: 277.1040.

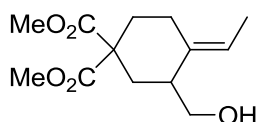
3-(2-Hidroxiбутан-2-il)-4-metilenociclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27b)



Se obtuvo el compuesto **27b** siguiendo el *procedimiento general de oxidación* (sección 7.1, pág. 298) a partir del compuesto **6b**, tras 2 horas de reacción a 25 °C, como un aceite amarillo con un 99 % de rendimiento, usando como eluyente un gradiente de una mezcla hexano/EtOAc de 5:1 a 7:3.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.13 (s ancho, 1H), 5.19 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 3.73 (s ancho, 6H), 3.21 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 1.87-1.68 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.1 (C), 152.9 (C), 147.1 (C), 132.1 (CH), 107.0 (CH_2), 73.7 (C), 62.5 (C), 53.0 (CH_3), 39.9 (CH_2), 33.8 (CH_2), 27.8 (CH_3), 8.3 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$: Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$: 291.1202; encontrado: 291.1204.

(E)-4-Etilideno-3-(hidroximetil)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27c)



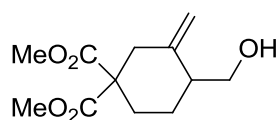
Se obtuvo el compuesto **27c** siguiendo el *procedimiento general de oxidación* (sección 7.1, pág. 298) a partir del compuesto **16b**,

tras 1 hora de reacción a 25 °C, como un aceite incoloro con un 70 % de rendimiento, usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 2:1.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (c, J = 6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.50-2.26 (m, 3H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.7 (C), 172.0 (C), 137.2 (C), 116.7 (CH), 64.1 (CH_2), 54.8 (C), 52.9 (CH_3), 43.1 (CH), 34.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 23.9 (CH_2), 13.0 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$: 279.1202; encontrado: 279.1210.

El alcohol **27d** se obtuvo como mezcla no separable de su isómero **27e** y se han caracterizado por completo por RMN como mezcla. Además hay que mencionar que en este caso la oxidación se llevó a cabo inmediatamente después de la reacción de ciclación borilativa a partir del crudo sin purificar.

4-(Hidroximetil)-3-metilenociclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (**27d**)

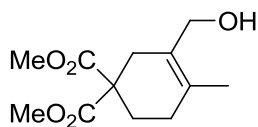


El compuesto **27d** se obtuvo siguiendo primero el *procedimiento general de ciclación borilativa* (**sección 4.6**, pág. 258) y después el *procedimiento general de oxidación* (**sección**

7.1, pág. 298) a partir del compuesto **17a**. La reacción de ciclación borilativa tuvo lugar a 80 °C en 1.5 horas tras lo cual se evaporó el disolvente y se procedió a la oxidación a 25 °C durante 13.5 horas. Se obtuvo el compuesto **27d** como un aceite incoloro con un 20 % de rendimiento (calculado por RMN), usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 3:2.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.91 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.79 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.2 (C), 171.7 (C), 144.2 (C), 111.3 (CH_2), 63.9 (CH_2), 57.0 (C), 52.8 (CH_3), 44.4 (CH), 39.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.6 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$: 265.1046; encontrado: 265.1056.

3-(Hidroximetil)-4-metilciclohex-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27e)

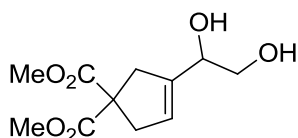


El compuesto **27e** se obtuvo siguiendo primero el *procedimiento general de ciclación borilativa* (sección 4.6, pág. 258) y después el *procedimiento general de oxidación* (sección 7.1, pág. 298) a

partir del compuesto **17a**. La reacción de ciclación borilativa tuvo lugar a 80 °C en 1.5 horas tras lo cual se evaporó el disolvente y se procedió a la oxidación a 25 °C durante 13.5 horas. Se obtuvo el compuesto **27e** como un aceite incoloro con un 10 % de rendimiento (calculado por RMN), usando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 3:2.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.63 (s ancho, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.66 (s, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 171.4 (C), 130.0 (C), 127.0 (C), 62.7 (CH_2), 53.7 (C), 52.7 (CH_3), 33.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.9 (CH_2), 18.5 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$: 265.1046; encontrado: 265.1056.

3-(1,2-Dihidroxietil)ciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (27f)



El compuesto **27f** se preparó siguiendo el procedimiento que se detalla a continuación. En primer lugar se aplican las condiciones del *procedimiento A de ciclación diborilativa*

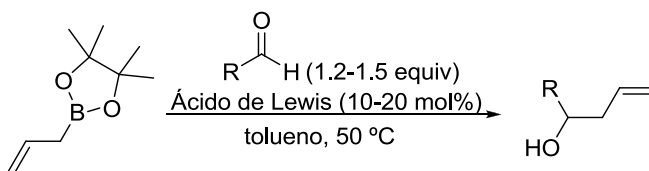
(sección 5.5, pág. 291) sobre el enino **22a** (0.2 mmol, 1 equiv) y se lleva a cabo la reacción a 50 °C durante 2 horas. A continuación, se elimina totalmente el disolvente y se lleva a cabo la reacción de oxidación. Para ello, se disuelve el crudo de la reacción anterior en THF (5 ml) y se enfría a 0 °C. Seguidamente se disuelve $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.13 g, 0.84 mmol, 3.5 equiv) en agua (5 ml) y se añade esta disolución a la anterior poco a poco. La mezcla se agita durante una hora a 0 °C. Después, se elimina la mayor parte del THF a presión reducida y se añade al crudo agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se extrae la fase acuosa con EtOAc (8 x 10 ml) y la combinación de las fases orgánicas resultantes se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente un gradiente de una mezcla hexano/EtOAc de 1:2 a 0:1, obteniéndose el compuesto **27f** como un aceite incoloro con un rendimiento global para las dos reacciones de 48 %.

Cuando se llevó a cabo la reacción según el *procedimiento general de oxidación* (**sección 7.1**, pág. 298) el compuesto **27f** se obtuvo con un rendimiento menor (33 %).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.60 (s ancho, 1H), 4.32 (s ancho, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.14-2.88 (m, 4H), 2.20 (s ancho, 1H), 2.06 (s ancho, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.7 (C), 172.5 (C), 141.6 (C), 123.9 (CH), 71.3 (CH), 65.4 (CH_2), 59.4 (C), 53.2 (CH_3), 53.1 (CH_3), 40.5 (CH_2), 40.2 (CH_2). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$ Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$: 267.0839; encontrado: 267.0843.

7.2. Procedimiento general para reacciones de alilación

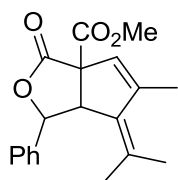
Se prepara una disolución del alilboronato (0.14 mmol, 1 equiv) en tolueno anhidro (2 ml) bajo argón y se añade a temperatura ambiente el correspondiente ácido de Lewis (10-20 mol%). A continuación, se añade el aldehído (1.2-1.5 equiv) y la mezcla de reacción se calienta a 50 °C. Tras completarse la reacción, se elimina el disolvente a vacío y el crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna.



Esquema 178

7.2.1. Datos experimentales de los productos de reacciones de alilación (**28**, **29**)

1-Fenil-5-metil-6-(1-metiletilideno)-3-oxo-6,6a-dihidro-1H-ciclopenta[c]furan-3a(3H)-carboxilato de metilo (**28**)

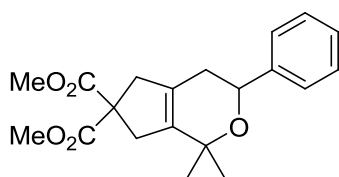


Se obtuvo el compuesto **28** siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 178**, a partir del alilboronato **6a** usando como ácido de Lewis $\text{Y}(\text{OTf})_3$ (10 mol%) y benzaldehído (1.5 equiv), tras 48 horas. La lactona se aisló como un aceite amarillo con un 27% de rendimiento, utilizando como eluyente una mezcla hexano/ EtOAc 15:1. Además, se pudo obtener este compuesto siguiendo el mismo procedimiento, utilizando como ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 mol%) y benzaldehído (1.2 equiv), tras 40 horas de

reacción. El compuesto **28** se aisló con un 27% de rendimiento, utilizando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 7:1.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.31 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 5.87-5.78 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.61-1.48 (m, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 173.4 (C), 169.8 (C), 146.4 (C), 136.7 (C), 135.9 (C), 131.1 (C), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 84.3 (CH), 64.5 (C), 53.4 (CH_3), 52.5 (CH), 25.7 (CH_3), 19.8 (CH_3), 17.9 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MH}]^+$: Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4$: 313.1434; encontrado: 313.1425.

1,1-Dimetil-3-fenil-3,4,5,7-tetrahidroclopenta[c]piran-6,6(1H)-dicarboxilato de dimetilo (29)



Se obtuvo el compuesto **29** siguiendo el procedimiento general descrito en el **Esquema 178**, partir del alilboronato **6a** usando como ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 mol%) y benzaldehído (1.2 equiv), tras 40 horas de reacción. Se aisló el compuesto como un aceite amarillo con un 25% de rendimiento, utilizando como eluyente una mezcla hexano/EtOAc 7:1.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.37 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.66 (dd, $J = 10.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 4H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.35 (s, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3 , DEPT-135) δ 172.8 (C), 142.3 (C), 137.9 (C), 129.3 (C), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 74.5 (C), 70.9 (CH), 58.1 (C), 53.1 (CH_3), 43.8 (CH_2), 40.5 (CH_2), 33.9 (CH_2), 27.9 (CH_3), 24.4 (CH_3). HRMS-ESI: $[\text{MNa}]^+$: Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$: 367.1515; encontrado: 367.1528.

ANEXO I:
DATOS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

Índice de contenidos

Medidas de difracción de rayos-X	309
(E)-4-Bencilideno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6f)	310
(E)-3-(3-Metilbutan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (10c)	316
(E)-2-((2-Etilideno-5,5-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16k)	323
(E)-2-((2-Etilideno-4,4-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18g)	329

Medidas de difracción de rayos-X

La determinación de las estructuras cristalinas se realizó en el Servicio Interdepartamental de Investigación (SIdI) de la Universidad Autónoma de Madrid. Para ello se utilizaron 2 tipos de difractómetros:

- Bruker Kappa APEX II (X8 APEX) con fuente de Molibdeno, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$.
- Bruker SMART 6000 CCD. Difractómetro de cuatro círculos con un ánodo rotatorio Rigaku (Fuente de Cobre, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$).

Los efectos de absorción se corrigieron usando el método *multi-scan* (SADABS). Los datos de intensidad de las imágenes que contienen varias reflexiones se han integrado con el programa Bruker SAINT, con el que también se aplicaron correcciones para los efectos de polarización y Lorentz. El programa Bruker SHELXTL se utilizó para la determinación de los grupos espaciales, la resolución de las estructuras y su refinamiento.

Los cristales adecuados para la difracción de rayos-X se obtuvieron de diferentes modos de cristalización (ver especificaciones para cada compuesto en la *Parte Experimental*). Los detalles de las estructuras cristalinas, los datos de adquisición y el proceso de refinamiento se muestran en las siguientes tablas.

(E)-4-Bencilideno-3-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)propan-2-il)ciclopent-2-eno-1,1-dicarboxilato de dimetilo (6f)

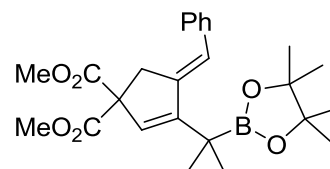
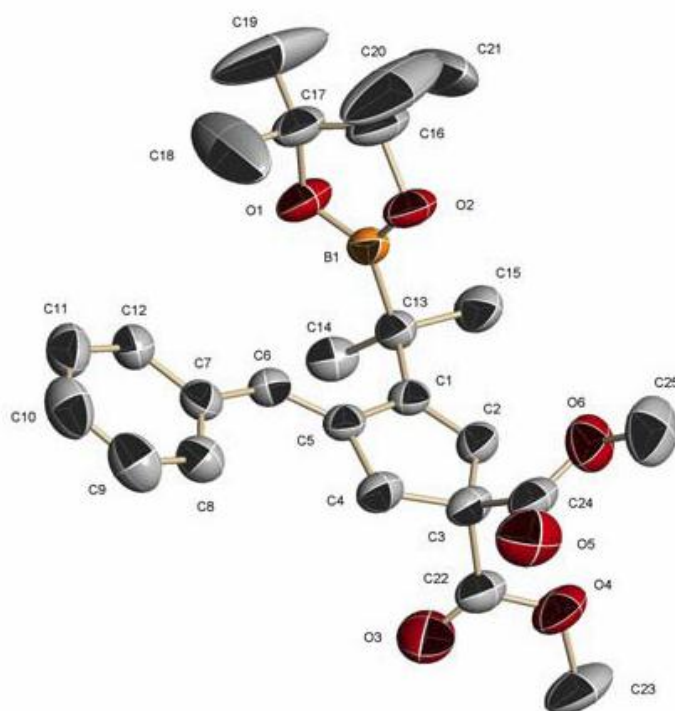


Table 1. Crystal data and structure refinement for **(E)-6f**.

Empirical formula	$C_{25}H_{33}BO_6$	
Formula weight	440.32	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	Pbca	
Unit cell dimensions	$a = 12.528(8)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 15.977(12)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 24.44(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$4892(6)$ Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.196 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.083 mm ⁻¹	
F(000)	1888	
Crystal size	$0.30 \times 0.25 \times 0.25$ mm ³	
Theta range for data collection	1.67 to 25.68° .	
Index ranges	$-15 \leq h \leq 15$, $-18 \leq k \leq 19$, $-29 \leq l \leq 29$	

Reflections collected	32699
Independent reflections	4649 [R(int) = 0.0908]
Completeness to theta = 25.68°	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9795 and 0.9754
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4649 / 0 / 298
Goodness-of-fit on F ²	1.018
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0713, wR2 = 0.1963
R indices (all data)	R1 = 0.1397, wR2 = 0.2680
Extinction coefficient	0.0110(15)
Largest diff. peak and hole	0.715 and -0.258 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(E)-6f**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
B(1)	5663(3)	1780(3)	3152(2)	49(1)
C(1)	5130(3)	3282(2)	3388(1)	47(1)
C(2)	4247(3)	3737(2)	3453(2)	54(1)
C(3)	4276(3)	4292(2)	3940(2)	55(1)
C(4)	5372(3)	4096(2)	4200(2)	57(1)
C(5)	5886(3)	3448(2)	3834(1)	47(1)
C(6)	6829(3)	3071(2)	3900(2)	50(1)
C(7)	7628(3)	3116(2)	4331(2)	52(1)
C(8)	7570(3)	3636(3)	4781(2)	63(1)
C(9)	8336(4)	3591(3)	5184(2)	80(1)
C(10)	9175(4)	3035(4)	5150(2)	83(1)
C(11)	9258(3)	2533(3)	4699(2)	76(1)
C(12)	8499(3)	2575(3)	4296(2)	61(1)
C(13)	5372(3)	2676(2)	2934(2)	49(1)
C(14)	6273(3)	3029(3)	2571(2)	63(1)
C(15)	4373(3)	2534(3)	2575(2)	70(1)
C(16)	5437(4)	487(3)	3508(3)	97(2)
C(17)	6511(4)	537(2)	3261(2)	74(1)
C(18)	7285(8)	662(5)	3755(5)	229(7)
C(19)	6924(9)	-123(4)	2928(4)	220(6)
C(20)	5164(8)	44(5)	3959(5)	243(8)
C(21)	4703(8)	44(5)	3044(7)	285(9)
C(22)	4190(4)	5199(3)	3755(2)	66(1)
C(23)	3010(5)	6249(3)	3452(2)	103(2)
C(24)	3368(3)	4151(3)	4345(2)	65(1)
C(25)	1779(4)	3444(4)	4535(3)	109(2)

O(1)	6513(2)	1337(2)	2981(1)	72(1)
O(2)	5044(2)	1338(2)	3501(1)	74(1)
O(3)	4921(3)	5662(2)	3696(2)	129(2)
O(4)	3198(2)	5407(2)	3647(1)	83(1)
O(5)	3347(3)	4472(2)	4784(2)	100(1)
O(6)	2654(2)	3627(2)	4167(1)	82(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for (**E**)-**6f**.

B(1)-O(1)	1.345(5)	C(16)-O(2)	1.446(5)
B(1)-O(2)	1.352(5)	C(16)-C(17)	1.477(7)
B(1)-C(13)	1.571(5)	C(16)-C(21)	1.622(11)
C(1)-C(2)	1.333(5)	C(17)-C(19)	1.429(8)
C(1)-C(5)	1.469(5)	C(17)-O(1)	1.451(5)
C(1)-C(13)	1.502(5)	C(17)-C(18)	1.562(9)
C(2)-C(3)	1.483(6)	C(18)-H(18A)	0.9600
C(2)-H(2)	0.9300	C(18)-H(18B)	0.9600
C(3)-C(22)	1.522(6)	C(18)-H(18C)	0.9600
C(3)-C(24)	1.526(6)	C(19)-H(19A)	0.9600
C(3)-C(4)	1.546(5)	C(19)-H(19B)	0.9600
C(4)-C(5)	1.512(5)	C(19)-H(19C)	0.9600
C(4)-H(4A)	0.9700	C(20)-H(20A)	0.9600
C(4)-H(4B)	0.9700	C(20)-H(20B)	0.9600
C(5)-C(6)	1.337(5)	C(20)-H(20C)	0.9600
C(6)-C(7)	1.454(5)	C(21)-H(21A)	0.9600
C(6)-H(6)	0.9300	C(21)-H(21B)	0.9600
C(7)-C(8)	1.381(5)	C(21)-H(21C)	0.9600
C(7)-C(12)	1.395(5)	C(22)-O(3)	1.186(5)
C(8)-C(9)	1.378(6)	C(22)-O(4)	1.313(5)
C(8)-H(8)	0.9300	C(23)-O(4)	1.446(5)
C(9)-C(10)	1.379(7)	C(23)-H(23A)	0.9600
C(9)-H(9)	0.9300	C(23)-H(23B)	0.9600
C(10)-C(11)	1.366(7)	C(23)-H(23C)	0.9600
C(10)-H(10)	0.9300	C(24)-O(5)	1.189(5)
C(11)-C(12)	1.371(6)	C(24)-O(6)	1.301(5)
C(11)-H(11)	0.9300	C(25)-O(6)	1.449(5)
C(12)-H(12)	0.9300	C(25)-H(25A)	0.9600
C(13)-C(14)	1.542(5)	C(25)-H(25B)	0.9600
C(13)-C(15)	1.546(5)	C(25)-H(25C)	0.9600
C(14)-H(14A)	0.9600	O(1)-B(1)-O(2)	112.1(3)
C(14)-H(14B)	0.9600	O(1)-B(1)-C(13)	123.9(4)
C(14)-H(14C)	0.9600	O(2)-B(1)-C(13)	123.9(3)
C(15)-H(15A)	0.9600	C(2)-C(1)-C(5)	110.2(3)
C(15)-H(15B)	0.9600	C(2)-C(1)-C(13)	127.4(3)
C(15)-H(15C)	0.9600	C(5)-C(1)-C(13)	122.3(3)
C(16)-C(20)	1.355(9)	C(1)-C(2)-C(3)	113.7(3)

C(1)-C(2)-H(2)	123.1	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.5
C(3)-C(2)-H(2)	123.1	C(13)-C(14)-H(14C)	109.5
C(2)-C(3)-C(22)	109.3(3)	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.5
C(2)-C(3)-C(24)	114.5(3)	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.5
C(22)-C(3)-C(24)	106.2(3)	C(13)-C(15)-H(15A)	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	103.3(3)	C(13)-C(15)-H(15B)	109.5
C(22)-C(3)-C(4)	112.2(3)	H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(24)-C(3)-C(4)	111.4(3)	C(13)-C(15)-H(15C)	109.5
C(5)-C(4)-C(3)	105.8(3)	H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
C(5)-C(4)-H(4A)	110.6	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(3)-C(4)-H(4A)	110.6	C(20)-C(16)-O(2)	114.5(5)
C(5)-C(4)-H(4B)	110.6	C(20)-C(16)-C(17)	126.1(6)
C(3)-C(4)-H(4B)	110.6	O(2)-C(16)-C(17)	104.8(4)
H(4A)-C(4)-H(4B)	108.7	C(20)-C(16)-C(21)	101.5(8)
C(6)-C(5)-C(1)	125.3(3)	O(2)-C(16)-C(21)	102.1(5)
C(6)-C(5)-C(4)	127.8(3)	C(17)-C(16)-C(21)	104.8(7)
C(1)-C(5)-C(4)	106.8(3)	C(19)-C(17)-O(1)	112.3(5)
C(5)-C(6)-C(7)	132.4(3)	C(19)-C(17)-C(16)	121.5(6)
C(5)-C(6)-H(6)	113.8	O(1)-C(17)-C(16)	104.0(3)
C(7)-C(6)-H(6)	113.8	C(19)-C(17)-C(18)	108.1(7)
C(8)-C(7)-C(12)	117.6(4)	O(1)-C(17)-C(18)	104.6(4)
C(8)-C(7)-C(6)	124.7(3)	C(16)-C(17)-C(18)	104.9(6)
C(12)-C(7)-C(6)	117.7(3)	C(17)-C(18)-H(18A)	109.5
C(9)-C(8)-C(7)	120.1(4)	C(17)-C(18)-H(18B)	109.5
C(9)-C(8)-H(8)	119.9	H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5
C(7)-C(8)-H(8)	119.9	C(17)-C(18)-H(18C)	109.5
C(8)-C(9)-C(10)	121.4(4)	H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5
C(8)-C(9)-H(9)	119.3	H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5
C(10)-C(9)-H(9)	119.3	C(17)-C(19)-H(19A)	109.5
C(11)-C(10)-C(9)	119.1(4)	C(17)-C(19)-H(19B)	109.5
C(11)-C(10)-H(10)	120.5	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5
C(9)-C(10)-H(10)	120.5	C(17)-C(19)-H(19C)	109.5
C(10)-C(11)-C(12)	119.9(4)	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5
C(10)-C(11)-H(11)	120.1	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5
C(12)-C(11)-H(11)	120.1	C(16)-C(20)-H(20A)	109.5
C(11)-C(12)-C(7)	121.9(4)	C(16)-C(20)-H(20B)	109.5
C(11)-C(12)-H(12)	119.0	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(7)-C(12)-H(12)	119.0	C(16)-C(20)-H(20C)	109.5
C(1)-C(13)-C(14)	109.7(3)	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
C(1)-C(13)-C(15)	110.5(3)	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(14)-C(13)-C(15)	108.7(3)	C(16)-C(21)-H(21A)	109.5
C(1)-C(13)-B(1)	112.6(3)	C(16)-C(21)-H(21B)	109.5
C(14)-C(13)-B(1)	111.0(3)	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
C(15)-C(13)-B(1)	104.3(3)	C(16)-C(21)-H(21C)	109.5
C(13)-C(14)-H(14A)	109.5	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5
C(13)-C(14)-H(14B)	109.5	H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5

O(3)-C(22)-O(4)	123.2(4)	O(6)-C(24)-C(3)	113.0(4)
O(3)-C(22)-C(3)	125.1(4)	O(6)-C(25)-H(25A)	109.5
O(4)-C(22)-C(3)	111.6(4)	O(6)-C(25)-H(25B)	109.5
O(4)-C(23)-H(23A)	109.5	H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
O(4)-C(23)-H(23B)	109.5	O(6)-C(25)-H(25C)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5	H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
O(4)-C(23)-H(23C)	109.5	H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5	B(1)-O(1)-C(17)	108.3(3)
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5	B(1)-O(2)-C(16)	107.6(3)
O(5)-C(24)-O(6)	124.4(4)	C(22)-O(4)-C(23)	117.2(4)
O(5)-C(24)-C(3)	122.6(4)	C(24)-O(6)-C(25)	116.3(4)

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(E)-6f**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
B(1)	52(2)	41(2)	54(2)	-7(2)	-6(2)	4(2)
C(1)	50(2)	35(2)	57(2)	5(2)	2(2)	0(2)
C(2)	50(2)	48(2)	64(2)	7(2)	0(2)	6(2)
C(3)	57(2)	44(2)	63(2)	4(2)	13(2)	9(2)
C(4)	62(2)	48(2)	61(2)	-4(2)	7(2)	8(2)
C(5)	50(2)	36(2)	56(2)	4(2)	6(2)	2(2)
C(6)	52(2)	43(2)	54(2)	-4(2)	1(2)	2(2)
C(7)	52(2)	46(2)	57(2)	3(2)	0(2)	-6(2)
C(8)	66(2)	64(3)	59(2)	-4(2)	-2(2)	-6(2)
C(9)	81(3)	102(4)	56(3)	-5(2)	-6(2)	-22(3)
C(10)	71(3)	105(4)	72(3)	17(3)	-22(2)	-16(3)
C(11)	58(2)	79(3)	92(3)	15(3)	-14(2)	-1(2)
C(12)	51(2)	58(2)	74(3)	0(2)	-7(2)	-2(2)
C(13)	50(2)	45(2)	53(2)	-1(2)	-4(2)	3(2)
C(14)	78(3)	56(2)	55(2)	1(2)	7(2)	3(2)
C(15)	72(2)	62(3)	77(3)	1(2)	-24(2)	11(2)
C(16)	107(4)	43(3)	139(5)	16(3)	35(3)	19(2)
C(17)	76(3)	43(2)	104(4)	11(2)	16(3)	15(2)
C(18)	214(9)	116(6)	357(15)	116(8)	-204(10)	-52(6)
C(19)	347(13)	81(5)	230(9)	31(5)	183(10)	95(7)
C(20)	246(11)	107(6)	377(16)	140(9)	208(12)	90(7)
C(21)	201(9)	76(5)	580(30)	-77(9)	-215(13)	-3(5)
C(22)	69(3)	49(2)	80(3)	7(2)	21(2)	8(2)
C(23)	126(4)	65(3)	117(4)	35(3)	28(4)	42(3)
C(24)	69(3)	48(2)	79(3)	11(2)	15(2)	15(2)
C(25)	71(3)	130(5)	126(5)	41(4)	32(3)	-3(3)
O(1)	83(2)	50(2)	82(2)	12(1)	22(2)	23(1)
O(2)	75(2)	39(2)	106(2)	11(1)	28(2)	11(1)

O(3)	92(3)	66(2)	228(5)	50(3)	8(3)	-4(2)
O(4)	81(2)	61(2)	106(2)	30(2)	12(2)	24(2)
O(5)	114(3)	95(3)	90(2)	-13(2)	45(2)	2(2)
O(6)	62(2)	91(2)	94(2)	14(2)	16(2)	-8(2)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (**E**)-**6f**.

	x	y	z	U(eq)
H(2)	3667	3709	3217	65
H(4A)	5809	4597	4218	69
H(4B)	5283	3878	4568	69
H(6)	7010	2711	3616	60
H(8)	7013	4018	4812	76
H(9)	8286	3943	5486	96
H(10)	9677	3001	5429	99
H(11)	9828	2163	4666	92
H(12)	8568	2233	3990	73
H(14A)	6102	3591	2465	95
H(14B)	6348	2687	2250	95
H(14C)	6932	3027	2772	95
H(15A)	3786	2365	2802	106
H(15B)	4518	2105	2310	106
H(15C)	4193	3045	2389	106
H(18A)	7607	136	3849	344
H(18B)	6893	872	4064	344
H(18C)	7832	1055	3657	344
H(19A)	6542	-139	2587	329
H(19B)	6840	-647	3114	329
H(19C)	7668	-25	2858	329
H(20A)	5527	270	4272	365
H(20B)	5366	-531	3911	365
H(20C)	4407	79	4015	365
H(21A)	4763	-553	3075	428
H(21B)	4939	217	2687	428
H(21C)	3971	206	3094	428
H(23A)	3430	6636	3661	154
H(23B)	2267	6383	3491	154
H(23C)	3209	6285	3073	154
H(25A)	2030	3096	4829	163
H(25B)	1225	3157	4339	163
H(25C)	1502	3957	4682	163

(*E*)-3-(3-Metilbutan-2-ilideno)-4-metileno-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dimetilo (10c)

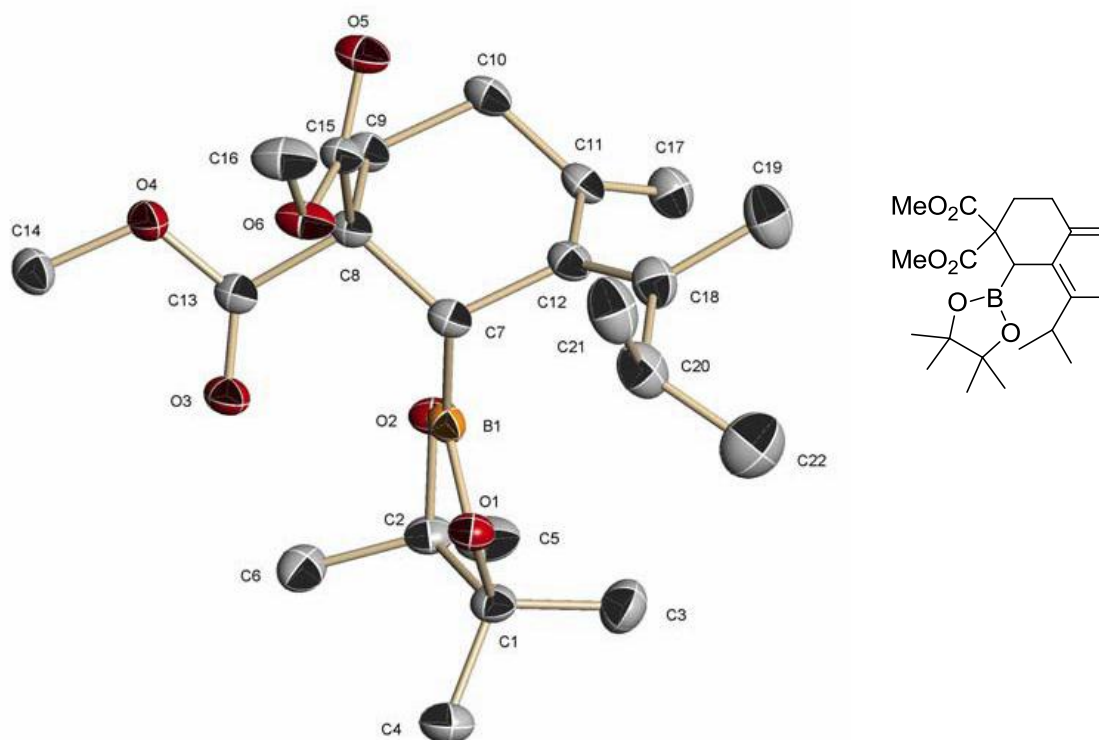


Table 1. Crystal data and structure refinement for (*E*)-10c.

Empirical formula	$C_{22}H_{35}BO_6$	
Formula weight	406.31	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	Pca2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 13.7485(18)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 14.2046(19)$ Å	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 12.0710(16)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	$2357.4(5)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.145 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.656 mm ⁻¹	
F(000)	880	
Crystal size	$0.18 \times 0.10 \times 0.04$ mm ³	

Theta range for data collection	3.11 to 69.46°.
Index ranges	-16<=h<=16, -16<=k<=16, -14<=l<=10
Reflections collected	8710
Independent reflections	3467 [R(int) = 0.0327]
Completeness to theta = 69.46°	96.4 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3467 / 1 / 402
Goodness-of-fit on F ²	1.071
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0355, wR2 = 0.0916
R indices (all data)	R1 = 0.0369, wR2 = 0.0930
Absolute structure parameter	-0.06(15)
Largest diff. peak and hole	0.318 and -0.170 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (**E**)-**10c**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
B(1)	9080(2)	7176(1)	1915(2)	22(1)
C(1)	7802(1)	7774(1)	2889(2)	26(1)
C(2)	8190(1)	6859(1)	3457(2)	27(1)
C(3)	8150(2)	8669(2)	3444(2)	40(1)
C(4)	6716(2)	7799(2)	2718(2)	34(1)
C(5)	8358(2)	6942(2)	4700(2)	39(1)
C(6)	7571(2)	5998(1)	3192(2)	35(1)
C(7)	9894(1)	7200(1)	991(2)	22(1)
C(8)	10332(1)	6230(1)	682(2)	21(1)
C(9)	11016(1)	5843(1)	1582(2)	24(1)
C(10)	11801(1)	6560(1)	1913(2)	27(1)
C(11)	11372(1)	7508(1)	2185(2)	25(1)
C(12)	10689(1)	7901(1)	1352(2)	25(1)
C(13)	9495(1)	5531(1)	516(2)	23(1)
C(14)	9095(2)	4043(1)	-231(2)	29(1)
C(15)	10854(1)	6303(1)	-433(2)	23(1)
C(16)	10605(2)	6468(2)	-2350(2)	38(1)
C(17)	11567(2)	7943(2)	3138(2)	33(1)
C(18)	10735(2)	8786(1)	964(2)	32(1)
C(19)	11579(2)	9436(2)	1237(2)	45(1)
C(20)	9977(2)	9201(2)	183(2)	39(1)
C(21)	10332(2)	9171(2)	-1016(2)	45(1)
C(22)	9689(3)	10207(2)	534(3)	56(1)

O(1)	8275(1)	7738(1)	1808(1)	24(1)
O(2)	9134(1)	6725(1)	2912(1)	25(1)
O(3)	8663(1)	5671(1)	767(1)	28(1)
O(4)	9822(1)	4740(1)	58(1)	28(1)
O(5)	11712(1)	6228(1)	-591(1)	31(1)
O(6)	10208(1)	6459(1)	-1248(1)	31(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for (*E*)-**10c**.

B(1)-O(2)	1.365(3)	C(12)-C(18)	1.342(3)
B(1)-O(1)	1.371(2)	C(13)-O(3)	1.200(2)
B(1)-C(7)	1.580(3)	C(13)-O(4)	1.330(2)
C(1)-O(1)	1.459(2)	C(14)-O(4)	1.449(2)
C(1)-C(4)	1.509(3)	C(14)-H(14A)	0.96(3)
C(1)-C(3)	1.514(3)	C(14)-H(14B)	0.99(3)
C(1)-C(2)	1.564(3)	C(14)-H(14C)	0.94(3)
C(2)-O(2)	1.467(2)	C(15)-O(5)	1.200(2)
C(2)-C(5)	1.523(3)	C(15)-O(6)	1.344(2)
C(2)-C(6)	1.524(3)	C(16)-O(6)	1.439(2)
C(3)-H(3A)	1.01(3)	C(16)-H(16A)	1.01(3)
C(3)-H(3B)	0.93(3)	C(16)-H(16B)	0.93(3)
C(3)-H(3C)	1.01(3)	C(16)-H(16C)	0.94(3)
C(4)-H(4A)	1.02(3)	C(17)-H(17A)	0.94(3)
C(4)-H(4B)	0.96(3)	C(17)-H(17B)	0.96(3)
C(4)-H(4C)	0.97(3)	C(18)-C(19)	1.520(3)
C(5)-H(5A)	0.98(3)	C(18)-C(20)	1.524(3)
C(5)-H(5B)	0.98(3)	C(19)-H(19A)	0.99(3)
C(5)-H(5C)	0.99(3)	C(19)-H(19B)	0.95(4)
C(6)-H(6A)	0.97(3)	C(19)-H(19C)	0.95(3)
C(6)-H(6B)	1.02(3)	C(20)-C(21)	1.528(4)
C(6)-H(6C)	1.04(3)	C(20)-C(22)	1.541(4)
C(7)-C(12)	1.542(2)	C(20)-H(20)	0.97(3)
C(7)-C(8)	1.549(2)	C(21)-H(21A)	1.01(3)
C(7)-H(7)	0.98(2)	C(21)-H(21B)	1.00(3)
C(8)-C(15)	1.529(3)	C(21)-H(21C)	0.91(3)
C(8)-C(13)	1.534(2)	C(22)-H(22A)	0.97(3)
C(8)-C(9)	1.539(2)	C(22)-H(22B)	0.98(4)
C(9)-C(10)	1.537(2)	C(22)-H(22C)	0.91(4)
C(9)-H(9A)	1.02(2)	O(2)-B(1)-O(1)	113.62(17)
C(9)-H(9B)	0.97(2)	O(2)-B(1)-C(7)	126.43(16)
C(10)-C(11)	1.507(3)	O(1)-B(1)-C(7)	119.49(16)
C(10)-H(10A)	1.00(3)	O(1)-C(1)-C(4)	108.66(17)
C(10)-H(10B)	0.98(2)	O(1)-C(1)-C(3)	106.56(16)
C(11)-C(17)	1.334(3)	C(4)-C(1)-C(3)	110.70(17)
C(11)-C(12)	1.485(3)	O(1)-C(1)-C(2)	102.16(13)

C(4)-C(1)-C(2)	114.70(16)	C(8)-C(9)-H(9A)	107.5(14)
C(3)-C(1)-C(2)	113.30(18)	C(10)-C(9)-H(9B)	109.1(13)
O(2)-C(2)-C(5)	108.54(16)	C(8)-C(9)-H(9B)	107.0(13)
O(2)-C(2)-C(6)	107.21(15)	H(9A)-C(9)-H(9B)	111.7(18)
C(5)-C(2)-C(6)	110.71(19)	C(11)-C(10)-C(9)	112.00(15)
O(2)-C(2)-C(1)	102.31(14)	C(11)-C(10)-H(10A)	111.0(14)
C(5)-C(2)-C(1)	114.80(17)	C(9)-C(10)-H(10A)	108.0(13)
C(6)-C(2)-C(1)	112.60(17)	C(11)-C(10)-H(10B)	108.3(13)
C(1)-C(3)-H(3A)	106.9(15)	C(9)-C(10)-H(10B)	108.3(13)
C(1)-C(3)-H(3B)	112.0(18)	H(10A)-C(10)-H(10B)	109.1(19)
H(3A)-C(3)-H(3B)	109(2)	C(17)-C(11)-C(12)	122.52(18)
C(1)-C(3)-H(3C)	109.9(17)	C(17)-C(11)-C(10)	121.55(19)
H(3A)-C(3)-H(3C)	115(2)	C(12)-C(11)-C(10)	115.86(17)
H(3B)-C(3)-H(3C)	104(2)	C(18)-C(12)-C(11)	123.92(18)
C(1)-C(4)-H(4A)	110.3(17)	C(18)-C(12)-C(7)	122.65(18)
C(1)-C(4)-H(4B)	109.4(17)	C(11)-C(12)-C(7)	113.41(15)
H(4A)-C(4)-H(4B)	111(2)	O(3)-C(13)-O(4)	124.51(16)
C(1)-C(4)-H(4C)	109.4(13)	O(3)-C(13)-C(8)	125.15(16)
H(4A)-C(4)-H(4C)	109(2)	O(4)-C(13)-C(8)	110.34(15)
H(4B)-C(4)-H(4C)	107(2)	O(4)-C(14)-H(14A)	107.9(15)
C(2)-C(5)-H(5A)	112.9(18)	O(4)-C(14)-H(14B)	106.1(14)
C(2)-C(5)-H(5B)	110.7(16)	H(14A)-C(14)-H(14B)	118(2)
H(5A)-C(5)-H(5B)	109(2)	O(4)-C(14)-H(14C)	111.5(14)
C(2)-C(5)-H(5C)	109.3(16)	H(14A)-C(14)-H(14C)	108(2)
H(5A)-C(5)-H(5C)	110(2)	H(14B)-C(14)-H(14C)	106(2)
H(5B)-C(5)-H(5C)	104(2)	O(5)-C(15)-O(6)	123.26(18)
C(2)-C(6)-H(6A)	108.2(16)	O(5)-C(15)-C(8)	126.57(17)
C(2)-C(6)-H(6B)	111.4(15)	O(6)-C(15)-C(8)	110.16(14)
H(6A)-C(6)-H(6B)	107(2)	O(6)-C(16)-H(16A)	109.5(18)
C(2)-C(6)-H(6C)	111.6(13)	O(6)-C(16)-H(16B)	113.6(19)
H(6A)-C(6)-H(6C)	112(2)	H(16A)-C(16)-H(16B)	106(3)
H(6B)-C(6)-H(6C)	107(2)	O(6)-C(16)-H(16C)	105.1(17)
C(12)-C(7)-C(8)	111.52(14)	H(16A)-C(16)-H(16C)	110(2)
C(12)-C(7)-B(1)	108.43(15)	H(16B)-C(16)-H(16C)	113(2)
C(8)-C(7)-B(1)	115.23(14)	C(11)-C(17)-H(17A)	118.8(14)
C(12)-C(7)-H(7)	111.0(13)	C(11)-C(17)-H(17B)	119.9(18)
C(8)-C(7)-H(7)	104.4(13)	H(17A)-C(17)-H(17B)	121(2)
B(1)-C(7)-H(7)	106.1(13)	C(12)-C(18)-C(19)	122.0(2)
C(15)-C(8)-C(13)	106.37(14)	C(12)-C(18)-C(20)	123.12(19)
C(15)-C(8)-C(9)	111.04(14)	C(19)-C(18)-C(20)	114.86(18)
C(13)-C(8)-C(9)	108.62(14)	C(18)-C(19)-H(19A)	111.4(17)
C(15)-C(8)-C(7)	109.52(14)	C(18)-C(19)-H(19B)	109.3(19)
C(13)-C(8)-C(7)	108.38(14)	H(19A)-C(19)-H(19B)	116(3)
C(9)-C(8)-C(7)	112.67(15)	C(18)-C(19)-H(19C)	110.6(17)
C(10)-C(9)-C(8)	112.09(15)	H(19A)-C(19)-H(19C)	108(3)
C(10)-C(9)-H(9A)	109.5(14)	H(19B)-C(19)-H(19C)	101(3)

C(18)-C(20)-C(21)	110.9(2)
C(18)-C(20)-C(22)	111.4(2)
C(21)-C(20)-C(22)	111.6(2)
C(18)-C(20)-H(20)	106.5(15)
C(21)-C(20)-H(20)	108.7(15)
C(22)-C(20)-H(20)	107.5(15)
C(20)-C(21)-H(21A)	108.6(19)
C(20)-C(21)-H(21B)	107.7(18)
H(21A)-C(21)-H(21B)	114(3)
C(20)-C(21)-H(21C)	111.5(16)
H(21A)-C(21)-H(21C)	107(2)
H(21B)-C(21)-H(21C)	108(2)
C(20)-C(22)-H(22A)	111.3(19)
C(20)-C(22)-H(22B)	106(2)
H(22A)-C(22)-H(22B)	108(3)
C(20)-C(22)-H(22C)	111(2)
H(22A)-C(22)-H(22C)	104(3)
H(22B)-C(22)-H(22C)	117(3)
B(1)-O(1)-C(1)	107.22(14)
B(1)-O(2)-C(2)	106.63(14)
C(13)-O(4)-C(14)	116.37(14)
C(15)-O(6)-C(16)	115.32(14)

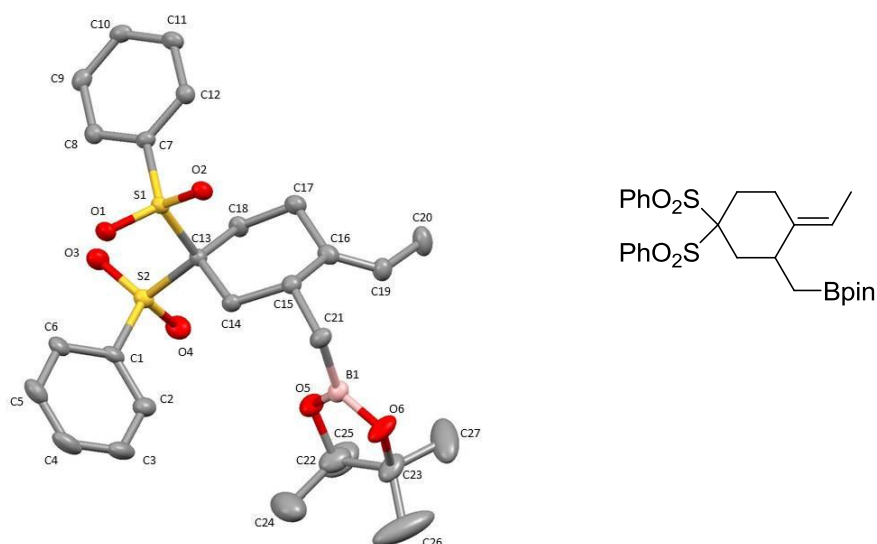
Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(E)-10c**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
B(1)	21(1)	26(1)	20(1)	-2(1)	0(1)	-3(1)
C(1)	24(1)	31(1)	23(1)	-1(1)	6(1)	2(1)
C(2)	24(1)	33(1)	24(1)	1(1)	7(1)	3(1)
C(3)	46(1)	33(1)	41(1)	-8(1)	5(1)	0(1)
C(4)	26(1)	40(1)	36(1)	3(1)	5(1)	4(1)
C(5)	36(1)	59(1)	22(1)	1(1)	6(1)	11(1)
C(6)	37(1)	31(1)	36(1)	3(1)	14(1)	-1(1)
C(7)	21(1)	29(1)	18(1)	3(1)	-1(1)	0(1)
C(8)	20(1)	29(1)	16(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(9)	22(1)	30(1)	20(1)	2(1)	-3(1)	0(1)
C(10)	19(1)	37(1)	24(1)	2(1)	-5(1)	-2(1)
C(11)	19(1)	32(1)	25(1)	2(1)	0(1)	-6(1)
C(12)	22(1)	33(1)	21(1)	0(1)	4(1)	-3(1)
C(13)	22(1)	31(1)	14(1)	0(1)	-1(1)	0(1)
C(14)	29(1)	34(1)	26(1)	-4(1)	0(1)	-5(1)
C(15)	19(1)	29(1)	21(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(16)	30(1)	64(1)	19(1)	2(1)	2(1)	10(1)
C(17)	34(1)	36(1)	30(1)	-1(1)	-5(1)	-5(1)
C(18)	35(1)	32(1)	30(1)	1(1)	2(1)	-6(1)
C(19)	51(1)	38(1)	47(2)	8(1)	-5(1)	-15(1)
C(20)	40(1)	33(1)	43(1)	15(1)	-5(1)	-7(1)
C(21)	55(2)	40(1)	41(1)	10(1)	-9(1)	-15(1)
C(22)	67(2)	45(1)	55(2)	14(1)	-4(2)	8(1)
O(1)	21(1)	30(1)	22(1)	3(1)	3(1)	1(1)
O(2)	22(1)	34(1)	20(1)	2(1)	4(1)	4(1)
O(3)	21(1)	36(1)	27(1)	-5(1)	4(1)	-1(1)
O(4)	23(1)	32(1)	30(1)	-9(1)	1(1)	-2(1)
O(5)	20(1)	49(1)	24(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
O(6)	21(1)	55(1)	17(1)	2(1)	1(1)	5(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(E)-10c**.

	x	y	z	U(eq)
H(3A)	7780(20)	8723(17)	4170(30)	41(7)
H(3B)	8020(19)	9200(20)	3020(30)	43(7)

H(3C)	8880(20)	8660(20)	3510(30)	48(7)
H(4A)	6370(20)	7750(20)	3460(30)	51(8)
H(4B)	6540(20)	8370(20)	2340(30)	44(7)
H(4C)	6521(17)	7273(16)	2250(20)	25(5)
H(5A)	8620(20)	6360(20)	5030(30)	46(7)
H(5B)	7750(20)	7120(18)	5080(20)	43(7)
H(5C)	8807(18)	7471(17)	4850(20)	30(6)
H(6A)	7920(20)	5444(19)	3440(20)	40(7)
H(6B)	7480(20)	5921(17)	2360(20)	36(6)
H(6C)	6881(18)	6046(17)	3550(20)	31(6)
H(7)	9572(16)	7412(15)	310(20)	23(5)
H(9A)	11339(18)	5253(17)	1270(20)	31(6)
H(9B)	10615(16)	5701(15)	2230(20)	23(5)
H(10A)	12163(17)	6299(16)	2560(20)	28(6)
H(10B)	12248(17)	6636(15)	1290(20)	26(5)
H(14A)	8820(18)	3803(17)	450(20)	33(6)
H(14B)	9421(17)	3592(17)	-730(20)	32(6)
H(14C)	8584(18)	4310(16)	-650(20)	31(6)
H(16A)	11050(20)	7020(20)	-2430(30)	53(8)
H(16B)	10970(20)	5940(20)	-2520(30)	48(8)
H(16C)	10070(20)	6540(18)	-2820(20)	37(6)
H(17A)	11996(19)	7655(16)	3640(20)	27(6)
H(17B)	11279(19)	8547(19)	3290(20)	39(6)
H(19A)	12130(20)	9090(20)	1560(30)	51(8)
H(19B)	11730(20)	9810(20)	610(30)	55(8)
H(19C)	11380(20)	9900(20)	1750(30)	44(7)
H(20)	9401(19)	8808(17)	250(20)	34(6)
H(21A)	10980(20)	9500(20)	-1060(30)	52(8)
H(21B)	9820(20)	9460(20)	-1490(30)	56(8)
H(21C)	10427(18)	8570(19)	-1250(20)	33(6)
H(22A)	9500(20)	10230(20)	1310(30)	53(8)
H(22B)	9120(30)	10370(30)	80(30)	68(10)
H(22C)	10210(30)	10600(20)	490(30)	62(10)

(E)-2-((2-Etilideno-5,5-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16k)**Table 1.** Sample and crystal data for **(E)-16k**.

Chemical formula	$C_{27}H_{35}BO_6S_2$	
Formula weight	530.48	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal size	0.12 x 0.18 x 0.18 mm	
Crystal habit	clear colourless prismatic	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P 1 n 1	
Unit cell dimensions	$a = 8.0433(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 15.1139(3)$ Å	$\beta = 95.4510(10)^\circ$
	$c = 11.0920(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$1342.31(5)$ Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.312 Mg/cm ³	
Absorption coefficient	0.238 mm ⁻¹	
F(000)	564	
Theta range for data collection	1.35 to 27.59°	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -19 ≤ k ≤ 19, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	16483	

Independent reflections	6105 [R(int) = 0.0359]
Coverage of independent reflections	98.7%
Absorption correction	multi-scan
Max. and min. transmission	0.9720 and 0.9584
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Function minimized	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
Data / restraints / parameters	6105 / 2 / 330
Goodness-of-fit on F ²	1.014
Δ/σ_{\max}	0.011
Final R indices	$I > 2\sigma(I)$ R1 = 0.0486, wR2 = 0.1277 R1 = 0.0590, wR2 = 0.1421
Weighting scheme	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1000P)^2 + 0.3225P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
Absolute structure parameter	0.0(1)
Largest diff. peak and hole	0.854 and -0.446 eÅ ⁻³
R.M.S. deviation from mean	0.132 eÅ ⁻³

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (Å²) for **(E)-16k**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
B(1)	0.8920(4)	0.7178(2)	0.5286(3)	0.0231(7)
O(5)	0.9606(3)	0.65015(15)	0.4680(2)	0.0302(5)
O(6)	0.7781(3)	0.68974(15)	0.6030(3)	0.0363(6)
O(3)	0.4174(3)	0.76243(16)	0.0902(2)	0.0265(5)
O(4)	0.3062(3)	0.65092(15)	0.2259(2)	0.0296(5)
O(1)	0.2399(3)	0.93646(15)	0.11949(19)	0.0223(5)
O(2)	0.2664(3)	0.98793(14)	0.33173(19)	0.0214(4)
S(1)	0.32193(8)	0.93047(4)	0.24018(6)	0.01732(16)
S(2)	0.29246(9)	0.73665(5)	0.16829(7)	0.02065(17)
C(1)	0.0929(4)	0.7399(2)	0.0852(3)	0.0223(6)
C(2)	0.9644(4)	0.6901(2)	0.1275(3)	0.0288(7)
C(3)	0.8088(4)	0.6929(3)	0.0635(4)	0.0348(8)
C(4)	0.7834(4)	0.7414(3)	0.9571(4)	0.0372(9)
C(5)	0.9131(5)	0.7884(3)	0.9148(3)	0.0326(8)
C(6)	0.0709(4)	0.7885(2)	0.9789(3)	0.0243(6)
C(7)	0.5378(4)	0.9513(2)	0.2356(3)	0.0191(6)
C(8)	0.6158(4)	0.9308(2)	0.1324(3)	0.0215(6)
C(9)	0.7821(4)	0.9555(2)	0.1288(3)	0.0228(6)
C(10)	0.8669(4)	0.9986(2)	0.2261(3)	0.0218(6)

C(11)	0.7887(4)	0.0168(2)	0.3293(3)	0.0236(6)
C(12)	0.6222(4)	0.9938(2)	0.3345(3)	0.0213(6)
C(13)	0.2932(3)	0.81704(19)	0.2959(2)	0.0173(5)
C(14)	0.1219(4)	0.80903(19)	0.3464(3)	0.0193(6)
C(15)	0.1101(4)	0.8430(2)	0.4760(3)	0.0205(6)
C(16)	0.2565(4)	0.8105(2)	0.5616(3)	0.0231(6)
C(17)	0.4232(4)	0.8305(2)	0.5140(3)	0.0249(6)
C(18)	0.4355(4)	0.7879(2)	0.3896(3)	0.0219(6)
C(19)	0.2403(4)	0.7709(2)	0.6651(3)	0.0249(6)
C(20)	0.3767(5)	0.7400(3)	0.7574(3)	0.0348(8)
C(21)	0.9369(4)	0.8189(2)	0.5147(3)	0.0232(6)
C(22)	0.8753(6)	0.5695(2)	0.4936(4)	0.0423(10)
C(23)	0.7836(6)	0.5930(2)	0.6059(4)	0.0386(9)
C(24)	0.7497(8)	0.5522(4)	0.3811(5)	0.0688(16)
C(25)	0.9947(8)	0.4945(3)	0.5017(6)	0.0653(15)
C(26)	0.6149(9)	0.5553(4)	0.6069(10)	0.115(4)
C(27)	0.8940(12)	0.5720(3)	0.7243(5)	0.085(2)

Table 3. Bond lengths (Å) for (*E*)-16k.

B1-O6	1.358(4)	B1-O5	1.368(4)
B1-C21	1.580(5)	O5-C22	1.440(4)
O6-C23	1.463(4)	O3-S2	1.441(2)
O4-S2	1.444(2)	O1-S1	1.438(2)
O2-S1	1.439(2)	S1-C7	1.770(3)
S1-C13	1.844(3)	S2-C1	1.774(3)
S2-C13	1.865(3)	C1-C6	1.387(5)
C1-C2	1.396(5)	C2-C3	1.380(5)
C3-C4	1.388(6)	C4-C5	1.381(6)
C5-C6	1.394(5)	C7-C12	1.391(4)
C7-C8	1.392(4)	C8-C9	1.393(4)
C9-C10	1.383(5)	C10-C11	1.385(5)
C11-C12	1.390(4)	C13-C18	1.536(4)
C13-C14	1.541(4)	C14-C15	1.538(4)
C15-C16	1.523(4)	C15-C21	1.540(4)
C16-C19	1.312(5)	C16-C17	1.518(5)
C17-C18	1.534(4)	C19-C20	1.502(5)
C22-C25	1.483(6)	C22-C23	1.547(6)
C22-C24	1.552(7)	C23-C26	1.473(7)
C23-C27	1.547(8)		

Table 4. Bond angles (°) for **(E)-16k**.

O6-B1-O5	113.0(3)	O6-B1-C21	122.4(3)
O5-B1-C21	124.6(3)	B1-O5-C22	108.3(3)
B1-O6-C23	107.8(3)	O1-S1-O2	118.23(13)
O1-S1-C7	109.07(14)	O2-S1-C7	106.49(13)
O1-S1-C13	108.01(13)	O2-S1-C13	105.52(13)
C7-S1-C13	109.25(13)	O3-S2-O4	118.68(15)
O3-S2-C1	109.18(15)	O4-S2-C1	106.38(15)
O3-S2-C13	109.13(13)	O4-S2-C13	104.73(13)
C1-S2-C13	108.29(13)	C6-C1-C2	122.2(3)
C6-C1-S2	119.5(3)	C2-C1-S2	118.2(3)
C3-C2-C1	118.4(3)	C2-C3-C4	120.4(3)
C5-C4-C3	120.4(3)	C4-C5-C6	120.5(4)
C1-C6-C5	118.1(3)	C12-C7-C8	121.8(3)
C12-C7-S1	117.8(2)	C8-C7-S1	120.3(2)
C7-C8-C9	118.2(3)	C10-C9-C8	120.5(3)
C9-C10-C11	120.6(3)	C10-C11-C12	120.0(3)
C11-C12-C7	118.9(3)	C18-C13-C14	111.5(2)
C18-C13-S1	112.6(2)	C14-C13-S1	109.86(19)
C18-C13-S2	106.0(2)	C14-C13-S2	106.64(19)
S1-C13-S2	110.07(14)	C15-C14-C13	116.8(2)
C16-C15-C14	111.2(2)	C16-C15-C21	114.6(3)
C14-C15-C21	108.6(2)	C19-C16-C17	124.0(3)
C19-C16-C15	123.9(3)	C17-C16-C15	112.0(3)
C16-C17-C18	111.4(3)	C17-C18-C13	112.4(3)
C16-C19-C20	127.7(3)	C15-C21-B1	118.5(3)
O5-C22-C25	109.9(4)	O5-C22-C23	103.7(3)
C25-C22-C23	118.8(4)	O5-C22-C24	105.7(4)
C25-C22-C24	106.7(4)	C23-C22-C24	111.3(4)
O6-C23-C26	111.1(4)	O6-C23-C27	103.7(3)
C26-C23-C27	111.7(6)	O6-C23-C22	103.1(3)
C26-C23-C22	115.3(5)	C27-C23-C22	111.0(4)

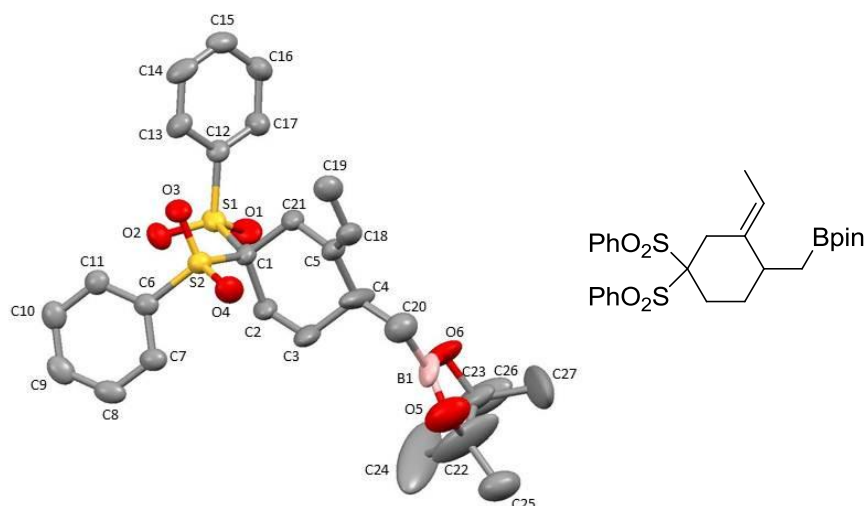
Table 5. Anisotropic atomic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(E)-16k**. The anisotropic atomic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2hka^*b^*U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
B1	23(16)	21(17)	26(17)	5(13)	3(14)	4(13)
O5	37(13)	20(11)	36(13)	-1(10)	12(10)	-1(10)
O6	44(14)	15(11)	55(16)	6(10)	28(12)	5(10)
O3	21(11)	30(12)	29(12)	-7(9)	5(9)	2(9)
O4	34(13)	18(11)	36(13)	0(9)	-1(10)	5(10)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O1	19(10)	24(11)	23(11)	1(9)	-3(8)	0(8)
O2	18(10)	21(11)	25(10)	-5(9)	2(8)	1(8)
S1	14(3)	18(3)	19(3)	-2(3)	0(2)	1(3)
S2	18(3)	20(3)	23(4)	-3(3)	1(3)	2(3)
C1	19(14)	23(15)	25(15)	-11(12)	-1(11)	-1(11)
C2	28(17)	28(17)	31(17)	-7(14)	5(13)	-6(13)
C3	24(16)	41(2)	40(2)	-18(16)	7(14)	-11(14)
C4	24(17)	44(2)	42(2)	-21(17)	-8(15)	2(15)
C5	35(18)	35(19)	26(17)	-10(14)	-7(14)	5(15)
C6	25(15)	25(15)	22(15)	-10(12)	-1(12)	-2(12)
C7	15(13)	20(14)	23(14)	1(11)	1(11)	0(10)
C8	23(15)	21(15)	21(14)	0(11)	2(11)	1(11)
C9	23(14)	21(15)	26(15)	3(12)	7(12)	4(12)
C10	15(13)	19(14)	31(16)	5(12)	0(11)	1(11)
C11	19(14)	23(15)	27(15)	2(12)	-5(12)	0(12)
C12	22(14)	22(14)	21(14)	0(11)	1(11)	1(12)
C13	17(13)	17(13)	18(13)	-1(11)	1(11)	1(10)
C14	16(13)	20(14)	22(14)	1(11)	1(11)	1(11)
C15	21(13)	18(13)	23(14)	0(11)	3(11)	1(11)
C16	23(15)	21(14)	25(15)	-3(12)	-1(12)	2(12)
C17	21(15)	26(16)	27(15)	0(12)	-2(12)	-1(12)
C18	16(13)	27(15)	22(14)	1(12)	-1(11)	5(12)
C19	25(15)	28(16)	23(15)	1(12)	4(12)	5(12)
C20	38(19)	44(2)	23(16)	2(15)	2(14)	12(16)
C21	21(14)	20(14)	30(15)	4(12)	6(12)	2(11)
C22	44(2)	22(17)	64(3)	-2(17)	20(2)	1(15)
C23	56(2)	18(16)	45(2)	4(15)	23(18)	3(15)
C24	89(4)	45(3)	69(3)	0(2)	-12(3)	-17(3)
C25	81(4)	23(2)	99(4)	4(2)	42(3)	10(2)
C26	87(5)	32(3)	24(10)	-15(4)	105(6)	-12(3)
C27	180(8)	29(2)	45(3)	3(2)	6(4)	-3(3)

Table 6. Hydrogen atomic coordinates and isotropic atomic displacement parameters (\AA^2) for **(E)-16k**.

	x	y	z	U(eq)
H2	-0.0164	0.6551	0.1987	0.035
H3	-0.2816	0.6614	0.0924	0.042
H4	-0.3239	0.7423	-0.0868	0.045
H5	-0.1053	0.8210	-0.1585	0.039
H6	0.1606	0.8208	-0.0495	0.029
H8	0.5572	0.9007	0.0662	0.026
H9	0.8377	0.9427	0.0590	0.027
H10	0.9798	1.0158	0.2221	0.026
H11	0.8488	1.0450	0.3964	0.028
H12	0.5670	1.0070	0.4043	0.026
H14A	0.0390	0.8416	0.2915	0.023
H14B	0.0889	0.7459	0.3437	0.023
H15	0.1169	0.9091	0.4734	0.025
H17A	0.5146	0.8079	0.5719	0.03
H17B	0.4369	0.8954	0.5073	0.03
H18A	0.4328	0.7228	0.3981	0.026
H18B	0.5438	0.8042	0.3600	0.026
H19	0.1292	0.7604	0.6839	0.03
H20A	0.4850	0.7464	0.7245	0.052
H20C	0.3585	0.6777	0.7768	0.052
H20B	0.3758	0.7757	0.8310	0.052
H21A	-0.1482	0.8452	0.4549	0.028
H21B	-0.0747	0.8481	0.5933	0.028
H24B	-0.3280	0.6021	0.3696	0.103
H24A	-0.3129	0.4978	0.3934	0.103
H24C	-0.1893	0.5458	0.3092	0.103
H25B	0.0413	0.4871	0.4239	0.098
H25A	-0.0636	0.4402	0.5216	0.098
H25C	0.0851	0.5066	0.5651	0.098
H26A	-0.4306	0.5710	0.6829	0.172
H26B	-0.3793	0.4908	0.5999	0.172
H26C	-0.4576	0.5791	0.5385	0.172
H27A	0.0093	0.5902	0.7158	0.128
H27B	-0.1091	0.5083	0.7403	0.128
H27C	-0.1482	0.6043	0.7917	0.128

(E)-2-((2-Etilideno-4,4-bis(fenilsulfonil)ciclohexil)metil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18g)**Table 1.** Crystal data and structure refinement for **(E)-18g**.

Empirical formula	$C_{27}H_{35}BO_6S_2$	
Formula weight	530.48	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/c	
Unit cell dimensions	$a = 12.4977(5)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 20.3568(8)$ Å	$\beta = 96.757(2)^\circ$
	$c = 10.5584(5)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	$2667.5(2)$ Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.321 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.240 mm ⁻¹	
F(000)	1128	

Crystal size	0.47 x 0.14 x 0.12 mm ³
Theta range for data collection	1.64 to 26.78°
Index ranges	-15<=h<=15, -25<=k<=25, -13<=l<=13
Reflections collected	26845
Independent reflections	5640 [R(int) = 0.0385]
Completeness to theta = 26.78°	99.1 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9718 and 0.8957
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5640 / 4 / 330
Goodness-of-fit on F ²	1.035
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0952, wR2 = 0.2551
R indices (all data)	R1 = 0.1278, wR2 = 0.2907
Largest diff. peak and hole	1.266 and -0.784 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for **(E)-18g**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
B(1)	-1243(6)	2649(3)	37(7)	55(2)
O(1)	3865(3)	2530(2)	1723(4)	53(1)
O(2)	4426(3)	1677(2)	3334(3)	42(1)
O(3)	3335(3)	308(2)	2308(3)	39(1)
O(4)	1407(3)	522(2)	2435(4)	51(1)
O(5)	-2173(4)	2768(3)	308(7)	99(2)
O(6)	-676(3)	3243(2)	-341(5)	74(1)
S(1)	3967(1)	1847(1)	2067(1)	36(1)
S(2)	2506(1)	727(1)	2691(1)	36(1)
C(1)	2589(4)	1508(2)	1830(4)	37(1)

C(2)	1853(4)	2050(3)	2315(5)	46(1)
C(3)	672(5)	1971(4)	1832(6)	63(2)
C(4)	463(5)	1930(5)	326(7)	87(3)
C(5)	1097(4)	1298(3)	-17(5)	52(1)
C(6)	2771(4)	856(2)	4357(4)	34(1)
C(7)	1942(4)	1082(2)	5024(5)	40(1)
C(8)	2139(5)	1134(2)	6341(5)	45(1)
C(9)	3128(5)	956(2)	6971(5)	46(1)
C(10)	3940(4)	721(2)	6303(5)	43(1)
C(11)	3762(4)	668(2)	4986(5)	37(1)
C(12)	4735(4)	1484(2)	949(4)	33(1)
C(13)	5255(4)	887(2)	1230(5)	42(1)
C(14)	5904(4)	647(2)	369(6)	51(1)
C(15)	6042(4)	982(3)	-729(5)	49(1)
C(16)	5522(5)	1567(3)	-987(5)	50(1)
C(17)	4864(4)	1827(3)	-137(5)	43(1)
C(18)	654(4)	785(3)	-653(5)	52(1)
C(19)	1204(4)	170(3)	-1004(6)	51(1)
C(20)	-687(6)	1969(4)	-140(7)	67(2)
C(21)	2288(4)	1356(3)	395(5)	40(1)
C(22)	-2253(7)	3448(5)	427(16)	184(8)
C(23)	-1512(5)	3732(3)	-275(8)	70(2)
C(24)	-1532(18)	3800(9)	1692(18)	308(18)
C(25)	-3404(6)	3658(5)	454(10)	94(3)
C(26)	-1051(9)	4373(4)	-284(17)	144(6)
C(27)	-2318(15)	3739(10)	-1676(10)	259(14)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for (*E*)-**18g**.

B(1)-O(5)	1.252(9)	B(1)-C(20)	1.571(9)
B(1)-O(6)	1.479(9)	O(1)-S(1)	1.438(4)

O(2)-S(1)	1.434(3)	C(22)-C(24)	1.681(15)
O(3)-S(2)	1.437(3)	C(23)-C(26)	1.427(10)
O(4)-S(2)	1.431(4)	C(23)-C(27)	1.689(13)
O(5)-C(22)	1.395(11)	O(5)-B(1)-O(6)	113.0(5)
O(6)-C(23)	1.451(7)	O(5)-B(1)-C(20)	129.2(7)
S(1)-C(12)	1.769(5)	O(6)-B(1)-C(20)	117.1(6)
S(1)-C(1)	1.845(5)	B(1)-O(5)-C(22)	106.9(6)
S(2)-C(6)	1.771(5)	C(23)-O(6)-B(1)	100.2(4)
S(2)-C(1)	1.840(5)	O(2)-S(1)-O(1)	118.9(2)
C(1)-C(21)	1.549(6)	O(2)-S(1)-C(12)	109.4(2)
C(1)-C(2)	1.561(6)	O(1)-S(1)-C(12)	105.9(2)
C(2)-C(3)	1.512(8)	O(2)-S(1)-C(1)	107.5(2)
C(3)-C(4)	1.583(9)	O(1)-S(1)-C(1)	105.9(2)
C(4)-C(20)	1.466(9)	C(12)-S(1)-C(1)	108.9(2)
C(4)-C(5)	1.576(9)	O(4)-S(2)-O(3)	118.8(2)
C(5)-C(18)	1.327(8)	O(4)-S(2)-C(6)	107.1(2)
C(5)-C(21)	1.505(7)	O(3)-S(2)-C(6)	108.1(2)
C(6)-C(11)	1.388(7)	O(4)-S(2)-C(1)	105.5(2)
C(6)-C(7)	1.398(7)	O(3)-S(2)-C(1)	106.8(2)
C(7)-C(8)	1.387(7)	C(6)-S(2)-C(1)	110.4(2)
C(8)-C(9)	1.382(8)	C(21)-C(1)-C(2)	112.2(4)
C(9)-C(10)	1.386(8)	C(21)-C(1)-S(2)	106.8(3)
C(10)-C(11)	1.387(7)	C(2)-C(1)-S(2)	112.2(4)
C(12)-C(17)	1.369(7)	C(21)-C(1)-S(1)	108.8(3)
C(12)-C(13)	1.393(6)	C(2)-C(1)-S(1)	105.5(3)
C(13)-C(14)	1.377(7)	S(2)-C(1)-S(1)	111.2(2)
C(14)-C(15)	1.372(8)	C(3)-C(2)-C(1)	113.8(5)
C(15)-C(16)	1.369(8)	C(2)-C(3)-C(4)	112.5(5)
C(16)-C(17)	1.392(7)	C(20)-C(4)-C(5)	117.8(6)
C(18)-C(19)	1.496(8)	C(20)-C(4)-C(3)	111.9(5)
C(22)-C(23)	1.380(11)	C(5)-C(4)-C(3)	104.2(6)
C(22)-C(25)	1.504(10)	C(18)-C(5)-C(21)	123.2(5)

C(18)-C(5)-C(4)	124.6(5)	C(23)-C(22)-O(5)	107.9(8)
C(21)-C(5)-C(4)	112.1(5)	C(23)-C(22)-C(25)	126.5(9)
C(11)-C(6)-C(7)	121.5(5)	C(12)-C(17)-C(16)	118.8(5)
C(11)-C(6)-S(2)	119.1(4)	C(15)-C(16)-C(17)	120.4(5)
C(7)-C(6)-S(2)	119.0(4)	C(5)-C(18)-C(19)	127.4(5)
C(8)-C(7)-C(6)	118.4(5)	C(4)-C(20)-B(1)	115.9(6)
C(7)-C(8)-C(9)	120.4(5)	O(5)-C(22)-C(25)	111.3(7)
C(10)-C(9)-C(8)	120.8(5)	C(23)-C(22)-C(24)	85.3(12)
C(9)-C(10)-C(11)	119.8(5)	O(5)-C(22)-C(24)	117.2(11)
C(6)-C(11)-C(10)	119.1(5)	C(25)-C(22)-C(24)	106.7(12)
C(17)-C(12)-C(13)	121.7(5)	C(22)-C(23)-C(26)	133.1(9)
C(17)-C(12)-S(1)	118.2(4)	C(22)-C(23)-O(6)	105.7(6)
C(13)-C(12)-S(1)	119.9(4)	C(26)-C(23)-O(6)	109.5(6)
C(14)-C(13)-C(12)	117.7(5)	C(22)-C(23)-C(27)	96.0(10)
C(15)-C(14)-C(13)	121.6(5)	C(26)-C(23)-C(27)	100.7(11)
C(14)-C(15)-C(16)	119.7(5)	O(6)-C(23)-C(27)	108.8(7)
C(5)-C(21)-C(1)	114.6(4)		

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(E)-18g**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
B(1)	70(4)	30(3)	58(4)	2(3)	-19(3)	18(3)
O(1)	78(3)	21(2)	62(2)	-2(2)	21(2)	6(2)
O(2)	51(2)	39(2)	34(2)	-5(1)	0(2)	-10(2)
O(3)	49(2)	25(2)	45(2)	-4(1)	11(2)	2(1)
O(4)	36(2)	62(2)	53(2)	-7(2)	4(2)	-14(2)
O(5)	66(3)	72(4)	166(6)	4(4)	39(4)	-6(3)
O(6)	37(2)	71(3)	118(4)	-7(3)	24(2)	14(2)
S(1)	49(1)	21(1)	38(1)	-3(1)	8(1)	3(1)

S(2)	36(1)	32(1)	40(1)	-4(1)	6(1)	-1(1)
C(1)	37(2)	36(2)	36(2)	-3(2)	2(2)	12(2)
C(2)	51(3)	47(3)	41(3)	-5(2)	6(2)	22(2)
C(3)	51(3)	82(5)	55(3)	-20(3)	2(3)	35(3)
C(4)	36(3)	150(8)	74(4)	-62(5)	1(3)	26(4)
C(5)	37(3)	75(4)	42(3)	-10(3)	1(2)	19(3)
C(6)	40(2)	24(2)	41(2)	1(2)	10(2)	-3(2)
C(7)	44(3)	31(2)	48(3)	-1(2)	15(2)	-2(2)
C(8)	59(3)	30(2)	51(3)	-7(2)	24(2)	-11(2)
C(9)	64(3)	33(2)	41(3)	-6(2)	6(2)	-18(2)
C(10)	48(3)	34(2)	46(3)	3(2)	0(2)	-11(2)
C(11)	40(3)	27(2)	44(3)	2(2)	6(2)	-5(2)
C(12)	38(2)	23(2)	40(2)	-5(2)	4(2)	0(2)
C(13)	39(3)	28(2)	59(3)	4(2)	7(2)	4(2)
C(14)	40(3)	30(3)	84(4)	-8(2)	14(3)	4(2)
C(15)	42(3)	51(3)	56(3)	-23(3)	14(2)	-4(2)
C(16)	55(3)	58(3)	38(3)	0(2)	11(2)	3(3)
C(17)	51(3)	39(3)	41(3)	1(2)	9(2)	5(2)
C(18)	35(3)	75(4)	48(3)	-4(3)	7(2)	10(3)
C(19)	41(3)	56(3)	57(3)	-3(3)	11(2)	-10(2)
C(20)	59(4)	62(4)	80(5)	-4(3)	12(3)	1(3)
C(21)	40(3)	44(3)	36(2)	-7(2)	4(2)	13(2)
C(22)	68(5)	72(6)	430(30)	67(10)	114(10)	3(4)
C(23)	50(3)	40(3)	128(6)	18(3)	37(4)	18(3)
C(24)	370(30)	250(20)	248(19)	-213(18)	-200(20)	210(20)
C(25)	65(5)	101(7)	119(7)	-22(5)	26(5)	4(5)
C(26)	101(7)	51(5)	295(19)	30(7)	90(10)	16(5)
C(27)	340(30)	370(30)	72(7)	86(11)	41(11)	260(20)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for (**E**)-**18g**.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	1937	2042	3259	56
H(2B)	2099	2484	2046	56
H(3A)	267	2348	2128	76
H(3B)	396	1567	2201	76
H(4)	823	2318	-22	104
H(7)	1260	1197	4586	48
H(8)	1590	1292	6812	54
H(9)	3255	996	7873	55
H(10)	4615	597	6747	51
H(11)	4312	506	4519	44
H(13)	5166	654	1990	50
H(14)	6264	240	539	61
H(15)	6497	808	-1307	59
H(16)	5610	1796	-1751	60
H(17)	4510	2236	-308	52
H(18)	-98	812	-917	63
H(19A)	1547	246	-1779	76
H(19B)	672	-184	-1155	76
H(19C)	1753	45	-305	76
H(20A)	-1070	1629	305	80
H(20B)	-780	1858	-1059	80
H(21A)	2582	1709	-110	48
H(21B)	2639	940	193	48
H(24A)	-841	3952	1449	463
H(24B)	-1403	3478	2384	463

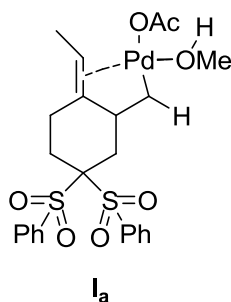
H(24C)	-1932	4174	1981	463
H(25A)	-3431	4134	582	141
H(25B)	-3704	3434	1154	141
H(25C)	-3826	3543	-357	141
H(26A)	-1627	4701	-403	215
H(26B)	-604	4405	-984	215
H(26C)	-605	4452	529	215
H(27A)	-2986	3501	-1580	389
H(27B)	-1948	3526	-2333	389
H(27C)	-2489	4194	-1926	389

ANEXO II:
MÉTODOS COMPUTACIONALES

Métodos computacionales

El cálculo de las geometrías y energías de los intermedios de reacción que se recogen en la memoria fueron llevados a cabo por Daniel Collado Sanz. La optimización de las geometrías se llevó a cabo con el paquete de programas Gaussian 09³⁸⁵ a nivel DFT en fase gas, empleado el funcional de densidad híbrido B3LYP.³⁸⁶ Para los átomos de C,H,O, S y F se usaron las funciones de base 6-31G(d). Para el átomo de Pd se empleó la base LANL2DZ, que incluye un pseudopotencial relativista de Hay y Wadt, y una base doble- ζ para la descripción de los electrones más externos.³⁸⁷ Los mínimos de energía se caracterizaron a partir del cálculo de los autovalores propios del Hessiano. Las energías electrónicas fueron corregidas con la energía del punto cero (ZPE) calculada en la aproximación armónica, sin factor de escala adicional.

Energías y coordenadas atómicas de los puntos estacionarios calculados



³⁸⁵ Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.

³⁸⁶ (a) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627. (b) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974-12980. (c) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270-283. (d) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284-298. (e) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 299-310.

³⁸⁷ (a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5653. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100. (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.

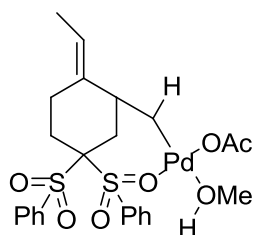
I _a					
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
X	Y	Z			
1	6	0	1.035171	-0.380420	1.255712
2	6	0	0.436030	0.409941	-1.124308
3	6	0	-0.666429	1.237720	-0.438675
4	6	0	-1.230407	0.511737	0.802386
5	6	0	-0.472947	-0.709429	1.276596
6	6	0	-1.926672	1.344479	-1.312765
7	46	0	-3.152942	0.123947	-0.224825
8	6	0	-2.233458	1.153388	1.524278
9	6	0	-2.768378	0.729259	2.867414
10	6	0	1.548202	-0.098180	-0.173577
11	16	0	2.123864	-1.738202	-0.981823
12	8	0	1.102470	-2.708499	-0.541651
13	16	0	3.017171	1.074858	-0.093237
14	8	0	3.781099	0.705693	1.110331
15	8	0	3.648163	1.101061	-1.422562
16	6	0	2.345881	2.724171	0.189403
17	6	0	3.685213	-2.245704	-0.254362
18	6	0	4.880537	-1.838003	-0.851759
19	6	0	6.083726	-2.286813	-0.308756
20	8	0	2.329279	-1.478911	-2.410565
21	6	0	6.082579	-3.130325	0.805046
22	6	0	4.877740	-3.542036	1.379877
23	6	0	2.163290	3.175430	1.499275
24	6	0	3.665041	-3.104318	0.848073
25	6	0	1.677915	4.467546	1.706692
26	6	0	1.394820	5.293281	0.615480
27	6	0	1.609436	4.838958	-0.689084
28	6	0	2.091714	3.548734	-0.910382
29	1	0	1.208092	0.505431	1.876510
30	1	0	1.614867	-1.183518	1.717017
31	1	0	0.874453	0.959615	-1.961378
32	1	0	-0.044971	-0.468672	-1.569787
33	1	0	-0.273094	2.219009	-0.152825
34	1	0	-0.659198	-1.578644	0.639965
35	1	0	-0.772109	-0.985086	2.291446
36	1	0	-1.831811	0.904257	-2.308942
37	1	0	-2.353433	2.349904	-1.366467
38	1	0	-2.457792	2.182826	1.242999
39	1	0	-3.770106	1.140863	3.021146
40	1	0	-2.123371	1.117661	3.669402
41	1	0	-2.845813	-0.354678	2.960468
42	1	0	4.860001	-1.181912	-1.713813
43	1	0	7.022733	-1.978520	-0.758822
44	1	0	7.024814	-3.475420	1.221858
45	1	0	4.880485	-4.211185	2.235416
46	1	0	2.428561	2.536026	2.334457
47	1	0	2.718509	-3.442711	1.254966
48	1	0	1.534402	4.833166	2.719335
49	1	0	1.020746	6.299538	0.782251
50	1	0	1.410609	5.491811	-1.534003
51	1	0	2.291599	3.186960	-1.913203
52	8	0	-4.377916	-0.468178	-1.876789
53	6	0	-5.177612	0.488126	-2.570644
54	1	0	-4.996057	-1.136245	-1.358725
55	1	0	-5.702247	-0.006250	-3.396947
56	1	0	-4.520125	1.258306	-2.982171

57	1	0	-5.915096	0.959157	-1.907848
58	8	0	-5.751006	-1.974160	-0.418244
59	6	0	-5.242540	-1.946093	0.734075
60	6	0	-5.831837	-2.859753	1.799750
61	8	0	-4.247794	-1.231340	1.096499
62	1	0	-6.835630	-3.182667	1.516005
63	1	0	-5.851882	-2.355666	2.770049
64	1	0	-5.194799	-3.746909	1.899928

```

-----
Zero-point correction=                                0.509052 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.544986
Thermal correction to Enthalpy=                        0.545930
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.437373
Sum of electronic and zero-point Energies=             -2381.655991
Sum of electronic and thermal Energies=                 -2381.620057
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -2381.619112
Sum of electronic and thermal Free Energies=             -2381.727669

```

I_bI_b

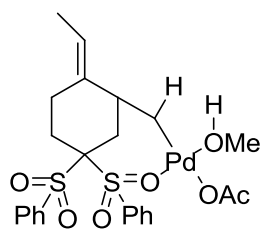
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.058363	1.410826	-0.777055
2	6	0	-1.098267	0.901855	0.674822
3	6	0	-0.240960	1.764375	1.623520
4	6	0	1.156831	2.197939	1.101437
5	6	0	1.056770	2.735631	-0.319766
6	6	0	0.337034	1.832540	-1.294775
7	6	0	2.315655	1.211204	1.351965
8	6	0	1.569972	3.936604	-0.627323
9	16	0	-2.906710	1.025110	1.344727
10	6	0	-4.041416	0.932273	-0.058276
11	8	0	-3.032279	2.394006	1.870820
12	6	0	-1.658158	-2.348987	-1.175833
13	16	0	-0.473098	-0.877497	0.846346
14	8	0	0.664627	-0.967291	-0.132470
15	6	0	-1.631541	-2.088774	0.197764
16	8	0	-0.231832	-1.158500	2.262859
17	6	0	1.599155	4.638486	-1.956221
18	6	0	-2.497216	-3.358759	-1.648613
19	8	0	-3.153915	-0.141674	2.206540
20	6	0	-3.274324	-4.100055	-0.754562
21	6	0	-3.215954	-3.841253	0.618462
22	6	0	-2.389970	-2.829091	1.107975
23	6	0	-4.584438	-0.298296	-0.432999
24	6	0	-5.515266	-0.335704	-1.472796

25	6	0	-5.898858	0.842314	-2.116911
26	6	0	-5.365453	2.070227	-1.715678
27	6	0	-4.436062	2.122878	-0.677662
28	46	0	2.708579	-0.342349	0.100467
29	8	0	5.616345	-1.170352	-1.175677
30	6	0	5.659335	-0.236241	-0.349126
31	6	0	6.997030	0.425054	-0.038846
32	8	0	4.670435	0.271373	0.304219
33	8	0	3.202081	-2.057220	-1.285571
34	1	0	-1.697820	2.301637	-0.798314
35	1	0	-1.518332	0.686968	-1.458528
36	1	0	-0.826398	2.674828	1.782045
37	1	0	-0.153332	1.271921	2.596616
38	1	0	1.404896	3.056959	1.744386
39	1	0	0.940644	0.940660	-1.489646
40	1	0	0.185579	2.326517	-2.258821
41	1	0	2.208162	0.740511	2.339124
42	1	0	3.261080	1.756617	1.319513
43	1	0	2.056483	4.487284	0.180019
44	1	0	-1.013095	-1.799753	-1.852093
45	1	0	1.145078	5.635981	-1.880063
46	1	0	1.079461	4.092870	-2.748623
47	1	0	2.635126	4.792083	-2.287652
48	1	0	-2.528927	-3.575833	-2.712123
49	1	0	-3.917752	-4.892140	-1.127467
50	1	0	-3.809057	-4.430647	1.311295
51	1	0	-2.330509	-2.606743	2.166165
52	1	0	-4.307307	-1.203030	0.093872
53	1	0	-5.946916	-1.286841	-1.770230
54	1	0	-6.625717	0.806317	-2.923543
55	1	0	-5.680997	2.988605	-2.201971
56	1	0	-4.040768	3.070577	-0.328717
57	1	0	7.180928	0.409599	1.040200
58	1	0	6.967240	1.475489	-0.348558
59	1	0	7.804693	-0.088626	-0.563493
60	1	0	4.174043	-1.788114	-1.377782
61	6	0	3.146780	-3.366010	-0.724600
62	1	0	3.422046	-4.116095	-1.477892
63	1	0	2.119335	-3.551498	-0.401073
64	1	0	3.816834	-3.466806	0.139549

```

-----
Zero-point correction=                                0.509670 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.545811
Thermal correction to Enthalpy=                       0.546755
Thermal correction to Gibbs Free Energy=              0.438317
Sum of electronic and zero-point Energies=            -2381.644610
Sum of electronic and thermal Energies=               -2381.608468
Sum of electronic and thermal Enthalpies=             -2381.607524
Sum of electronic and thermal Free Energies=          -2381.715962

```

**I_c****I_c**

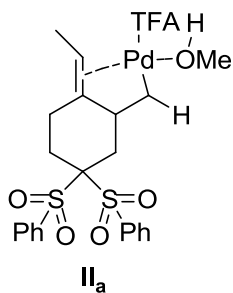
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.056885	-1.349305	0.837921
2	6	0	-1.150852	-0.938303	-0.642212
3	6	0	-0.406810	-1.920029	-1.569281
4	6	0	0.997732	-2.388594	-1.100458
5	6	0	0.951532	-2.829234	0.357204
6	6	0	0.337439	-1.826806	1.308371
7	6	0	2.175786	-1.460508	-1.470430
8	6	0	1.411691	-4.038421	0.715299
9	16	0	-2.998612	-0.994730	-1.200994
10	6	0	-4.040023	-0.713264	0.248301
11	8	0	-3.237704	-2.391329	-1.600357
12	6	0	-1.406439	2.497473	0.954323
13	16	0	-0.420886	0.780357	-0.976589
14	8	0	0.756576	0.867882	-0.045649
15	6	0	-1.469917	2.114608	-0.388796
16	8	0	-0.222155	0.928120	-2.419455
17	6	0	1.467384	-4.660903	2.082987
18	6	0	-2.158738	3.596084	1.371338
19	8	0	-3.224503	0.110047	-2.145821
20	6	0	-2.939336	4.300974	0.451298
21	6	0	-2.970350	3.917456	-0.893158
22	6	0	-2.231155	2.816738	-1.326621
23	6	0	-4.477215	0.577961	0.549761
24	6	0	-5.337978	0.762309	1.633304
25	6	0	-5.757451	-0.331693	2.392839
26	6	0	-5.331543	-1.621843	2.064960
27	6	0	-4.472999	-1.821091	0.984585
28	1	0	-1.749190	-2.191285	0.958155
29	1	0	-1.427830	-0.551259	1.489999
30	1	0	-1.047555	-2.805435	-1.617599
31	1	0	-0.357044	-1.509937	-2.582306
32	1	0	1.168497	-3.297229	-1.698500
33	1	0	0.999918	-0.962383	1.415276
34	1	0	0.210440	-2.252043	2.308081
35	1	0	2.010120	-1.015050	-2.460821
36	1	0	3.091233	-2.057836	-1.515560
37	1	0	1.815651	-4.668581	-0.079587
38	1	0	-0.756123	1.973003	1.644979
39	1	0	0.927489	-5.617605	2.097241
40	1	0	1.045985	-4.026678	2.867606
41	1	0	2.505191	-4.886267	2.364027
42	1	0	-2.118662	3.910555	2.409894
43	1	0	-3.514426	5.162290	0.779792
44	1	0	-3.564248	4.478915	-1.608142
45	1	0	-2.240167	2.499052	-2.361788

46	1	0	-4.173017	1.416642	-0.064096
47	1	0	-5.686875	1.761944	1.874925
48	1	0	-6.429321	-0.181547	3.233277
49	1	0	-5.676428	-2.474651	2.642268
50	1	0	-4.162321	-2.818480	0.693303
51	46	0	2.735401	0.111927	-0.297207
52	8	0	5.584731	1.572327	0.520348
53	6	0	4.587462	2.202802	0.981175
54	6	0	4.862106	3.523357	1.687210
55	8	0	3.372445	1.845695	0.884331
56	8	0	4.722762	-0.549752	-0.436282
57	6	0	5.133029	-1.582267	0.464511
58	1	0	4.066281	3.757730	2.398157
59	1	0	4.898223	4.323722	0.937920
60	1	0	5.831524	3.492042	2.191119
61	1	0	5.170895	0.358287	-0.097536
62	1	0	6.182088	-1.832644	0.264140
63	1	0	4.515783	-2.467790	0.295232
64	1	0	5.031402	-1.265075	1.509904

```

-----
Zero-point correction=                0.508962 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.544638
Thermal correction to Enthalpy=       0.545582
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.439244
Sum of electronic and zero-point Energies= -2381.639110
Sum of electronic and thermal Energies= -2381.603434
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2381.602490
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2381.708828

```

**II_a**

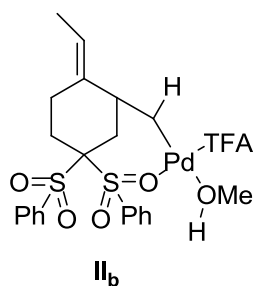
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.374843	-0.543469	-1.101090
2	6	0	-1.118416	0.566461	1.215651
3	6	0	-0.016978	1.419256	0.559916
4	6	0	0.718192	0.651918	-0.560270
5	6	0	0.151647	-0.700724	-0.930095
6	6	0	1.146533	1.705043	1.519046
7	46	0	2.616509	0.635563	0.591581
8	6	0	1.672849	1.349499	-1.296620
9	6	0	2.343612	0.881664	-2.560875
10	6	0	-2.070021	-0.140382	0.219296
11	16	0	-2.612558	-1.720540	1.162119
12	8	0	-1.471926	-2.634955	0.958449
13	16	0	-3.600300	0.883300	-0.167118
14	8	0	-4.189333	0.306584	-1.386859

15	8	0	-4.379682	1.014417	1.074073
16	6	0	-3.019958	2.537547	-0.588816
17	6	0	-4.033862	-2.448424	0.343595
18	6	0	-5.318416	-2.083871	0.755086
19	6	0	-6.411694	-2.701420	0.149199
20	8	0	-3.002046	-1.314164	2.516372
21	6	0	-6.215631	-3.666287	-0.842238
22	6	0	-4.923971	-4.031297	-1.229525
23	6	0	-2.704937	2.837205	-1.917075
24	6	0	-3.818913	-3.425496	-0.632222
25	6	0	-2.288190	4.130272	-2.236872
26	6	0	-2.204826	5.106235	-1.240167
27	6	0	-2.552339	4.800832	0.079063
28	6	0	-2.966918	3.511190	0.412872
29	8	0	3.820333	0.380168	2.364059
30	6	0	4.367614	1.505490	3.057433
31	8	0	5.605251	-0.923153	1.053879
32	6	0	5.139832	-1.017103	-0.099074
33	6	0	5.978320	-1.796451	-1.144906
34	8	0	4.050167	-0.571227	-0.563409
35	9	0	7.189566	-2.131062	-0.681598
36	9	0	6.150830	-1.057855	-2.262230
37	9	0	5.338292	-2.931363	-1.499317
38	1	0	-1.563802	0.227741	-1.855338
39	1	0	-1.815006	-1.460588	-1.499663
40	1	0	-1.693374	1.156825	1.933929
41	1	0	-0.623741	-0.213754	1.805539
42	1	0	-0.449865	2.339083	0.155154
43	1	0	0.350846	-1.453346	-0.161969
44	1	0	0.587439	-1.069892	-1.861946
45	1	0	1.035111	1.273503	2.517432
46	1	0	1.444620	2.755725	1.572129
47	1	0	1.740802	2.422869	-1.113435
48	1	0	3.341996	1.319146	-2.646775
49	1	0	1.759005	1.212422	-3.431854
50	1	0	2.462205	-0.201413	-2.601906
51	1	0	-5.449767	-1.333390	1.525613
52	1	0	-7.417689	-2.429968	0.455087
53	1	0	-7.073453	-4.142725	-1.308780
54	1	0	-4.775314	-4.794251	-1.988073
55	1	0	-2.818374	2.079604	-2.685141
56	1	0	-2.808112	-3.722485	-0.889219
57	1	0	-2.043733	4.378747	-3.265555
58	1	0	-1.884360	6.112482	-1.495152
59	1	0	-2.510606	5.568619	0.846129
60	1	0	-3.268080	3.260575	1.424334
61	1	0	4.580277	-0.174298	1.968007
62	1	0	4.901904	1.159083	3.949086
63	1	0	3.540424	2.148025	3.366647
64	1	0	5.054566	2.076635	2.420888

```

-----
Zero-point correction=                                0.486845 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.524668
Thermal correction to Enthalpy=                       0.525612
Thermal correction to Gibbs Free Energy=              0.410909
Sum of electronic and zero-point Energies=            -2679.388196
Sum of electronic and thermal Energies=                -2679.350373
Sum of electronic and thermal Enthalpies=             -2679.349429
Sum of electronic and thermal Free Energies=          -2679.464132

```

**II_b**

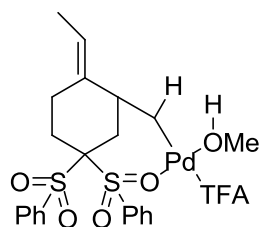
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.569858	1.423401	-0.785072
2	6	0	-1.611310	0.913146	0.665966
3	6	0	-0.722341	1.751147	1.606841
4	6	0	0.684925	2.136331	1.074719
5	6	0	0.598463	2.673072	-0.348303
6	6	0	-0.167632	1.801947	-1.317764
7	6	0	1.811974	1.115689	1.327119
8	6	0	1.165804	3.847609	-0.662805
9	16	0	-3.408578	1.081229	1.354179
10	6	0	-4.558612	1.017566	-0.037033
11	8	0	-3.492127	2.451886	1.883053
12	6	0	-2.267667	-2.325937	-1.178318
13	16	0	-1.030351	-0.881080	0.831647
14	8	0	0.096505	-0.996519	-0.161110
15	6	0	-2.220390	-2.066661	0.195029
16	8	0	-0.774720	-1.168511	2.244096
17	6	0	1.221512	4.542465	-1.994229
18	6	0	-3.134063	-3.316931	-1.641281
19	8	0	-3.672194	-0.081207	2.216805
20	6	0	-3.917827	-4.040374	-0.738365
21	6	0	-3.839021	-3.782637	0.633823
22	6	0	-2.985354	-2.789226	1.114089
23	6	0	-5.133446	-0.199629	-0.408267
24	6	0	-6.074279	-0.213722	-1.439510
25	6	0	-6.436111	0.974005	-2.078464
26	6	0	-5.870595	2.188595	-1.680638
27	6	0	-4.930733	2.218157	-0.651153
28	1	0	-2.181337	2.333884	-0.796255
29	1	0	-2.060191	0.716522	-1.463103
30	1	0	-1.277447	2.680640	1.764023
31	1	0	-0.645695	1.260912	2.581944
32	1	0	0.967617	2.987501	1.713709
33	1	0	0.400574	0.891106	-1.530668
34	1	0	-0.315438	2.309555	-2.275170
35	1	0	1.694148	0.644649	2.312440
36	1	0	2.775156	1.628591	1.287551
37	1	0	1.682737	4.377357	0.139504
38	1	0	-1.618832	-1.790753	-1.862189
39	1	0	0.818112	5.561370	-1.918472
40	1	0	0.671475	4.020672	-2.782153
41	1	0	2.262270	4.643206	-2.330459
42	1	0	-3.182458	-3.533306	-2.704274
43	1	0	-4.582881	-4.817827	-1.103923
44	1	0	-4.437763	-4.358280	1.333257
45	1	0	-2.909761	-2.568441	2.171596

46	1	0	-4.872962	-1.111239	0.115192
47	1	0	-6.530925	-1.153981	-1.734101
48	1	0	-7.171069	0.956205	-2.878290
49	1	0	-6.169228	3.114760	-2.162738
50	1	0	-4.510417	3.155972	-0.304723
51	46	0	2.148889	-0.448715	0.076933
52	8	0	5.080358	-1.355577	-1.222182
53	6	0	5.098325	-0.448677	-0.379332
54	6	0	6.468309	0.182610	-0.016149
55	8	0	4.147002	0.085457	0.280773
56	9	0	6.735647	0.006708	1.294362
57	9	0	6.459130	1.509490	-0.260502
58	9	0	7.471817	-0.359598	-0.718990
59	8	0	2.594501	-2.188975	-1.317015
60	6	0	2.492586	-3.500634	-0.762590
61	1	0	3.563090	-1.971371	-1.442293
62	1	0	2.747147	-4.254264	-1.518569
63	1	0	1.456540	-3.647848	-0.449230
64	1	0	3.151559	-3.626764	0.106186

```

-----
Zero-point correction=                0.487036 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=          0.525047
Thermal correction to Enthalpy=        0.525991
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.412485
Sum of electronic and zero-point Energies= -2679.376833
Sum of electronic and thermal Energies=   -2679.338822
Sum of electronic and thermal Enthalpies=  -2679.337878
Sum of electronic and thermal Free Energies= -2679.451384

```

II_cII_c

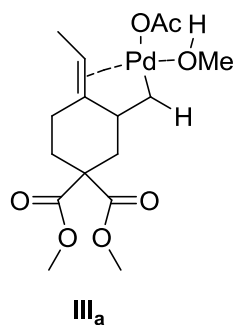
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.606770	-1.233926	0.988556
2	6	0	-1.767222	-0.995055	-0.523095
3	6	0	-1.315196	-2.210724	-1.356213
4	6	0	0.021657	-2.878626	-0.934547
5	6	0	0.035898	-3.131065	0.568044
6	6	0	-0.291650	-1.925985	1.420988
7	6	0	1.305876	-2.240951	-1.507566
8	6	0	0.299044	-4.357361	1.046978
9	16	0	-3.636419	-0.757431	-0.932432
10	6	0	-4.454628	-0.043621	0.511009
11	8	0	-4.172814	-2.122159	-1.062408
12	6	0	-1.226794	2.628329	0.533262
13	16	0	-0.762968	0.486591	-1.152691
14	8	0	0.483919	0.462049	-0.309017

15	6	0	-1.481907	2.074191	-0.724846
16	8	0	-0.654950	0.387883	-2.609325
17	6	0	0.366661	-4.817966	2.476719
18	6	0	-1.713557	3.906325	0.809650
19	8	0	-3.736330	0.203795	-2.041433
20	6	0	-2.422510	4.612541	-0.165648
21	6	0	-2.645810	4.050645	-1.426734
22	6	0	-2.173641	2.771185	-1.719099
23	6	0	-4.617863	1.339892	0.604594
24	6	0	-5.318480	1.863783	1.692473
25	6	0	-5.852070	1.012354	2.662011
26	6	0	-5.702320	-0.372190	2.543229
27	6	0	-5.006856	-0.909732	1.461038
28	1	0	-2.433949	-1.896349	1.270948
29	1	0	-1.749497	-0.305027	1.550722
30	1	0	-2.106462	-2.954641	-1.224923
31	1	0	-1.297421	-1.949043	-2.418151
32	1	0	-0.027740	-3.865326	-1.420563
33	1	0	0.529173	-1.203359	1.374362
34	1	0	-0.405936	-2.202886	2.472784
35	1	0	1.131276	-1.872450	-2.526870
36	1	0	2.091780	-3.001160	-1.546024
37	1	0	0.502287	-5.141147	0.314417
38	1	0	-0.629289	2.091421	1.260958
39	1	0	-0.337025	-5.642923	2.652593
40	1	0	0.145454	-4.028269	3.199734
41	1	0	1.366418	-5.208275	2.710950
42	1	0	-1.520002	4.355251	1.779122
43	1	0	-2.788684	5.612055	0.051716
44	1	0	-3.180748	4.610802	-2.187752
45	1	0	-2.334257	2.315453	-2.688214
46	1	0	-4.230010	1.991302	-0.168537
47	1	0	-5.453994	2.938175	1.773719
48	1	0	-6.398408	1.426545	3.504739
49	1	0	-6.137348	-1.034844	3.285590
50	1	0	-4.915753	-1.982665	1.332469
51	46	0	2.245838	-0.696608	-0.569415
52	8	0	5.410722	0.297519	-0.083443
53	6	0	4.555935	1.101013	0.352385
54	6	0	5.084160	2.412284	0.989166
55	8	0	3.299231	0.998638	0.371098
56	9	0	4.821232	2.420203	2.316155
57	9	0	4.479190	3.488712	0.447379
58	9	0	6.407240	2.562163	0.833339
59	8	0	4.060706	-1.771595	-0.730268
60	6	0	4.336500	-2.749480	0.283702
61	1	0	4.701387	-0.981504	-0.571135
62	1	0	5.291512	-3.236827	0.056738
63	1	0	3.537467	-3.492856	0.269334
64	1	0	4.387864	-2.287947	1.276499

```

-----
Zero-point correction=                                0.486890 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.524544
Thermal correction to Enthalpy=                       0.525489
Thermal correction to Gibbs Free Energy=              0.413278
Sum of electronic and zero-point Energies=            -2679.372178
Sum of electronic and thermal Energies=                -2679.334524
Sum of electronic and thermal Enthalpies=             -2679.333580
Sum of electronic and thermal Free Energies=          -2679.445790

```

**III_a**

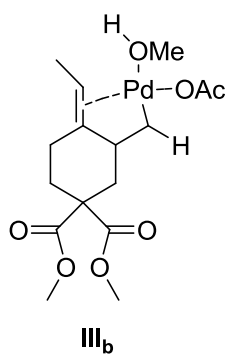
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.079249	1.548429	0.892159
2	6	0	2.537804	0.364581	0.010515
3	6	0	1.999703	0.614681	-1.433963
4	6	0	0.522392	1.082302	-1.566447
5	6	0	-0.178978	1.573560	-0.273706
6	6	0	0.555267	1.581298	1.062669
7	6	0	-0.495748	0.015592	-1.987983
8	46	0	-1.790135	0.138824	-0.403899
9	6	0	-1.398138	2.255914	-0.486076
10	6	0	-2.128626	3.071150	0.551651
11	6	0	4.069269	0.356768	-0.111856
12	8	0	4.503106	-0.803176	-0.642057
13	8	0	4.798394	1.279204	0.182773
14	6	0	5.921326	-0.896994	-0.876042
15	6	0	2.044220	-1.002738	0.535271
16	8	0	1.315237	-1.714794	-0.127562
17	8	0	2.393825	-1.456058	1.753503
18	6	0	3.261385	-0.806833	2.692816
19	1	0	2.429618	2.462808	0.400619
20	1	0	2.562261	1.535788	1.871465
21	1	0	2.640586	1.402764	-1.848259
22	1	0	2.161333	-0.280192	-2.038833
23	1	0	0.527649	1.907067	-2.289412
24	1	0	0.238278	0.739725	1.692054
25	1	0	0.284750	2.483986	1.622360
26	1	0	-0.110369	-1.002738	-1.983190
27	1	0	-1.049305	0.244658	-2.902276
28	1	0	-1.632268	2.523366	-1.517159
29	1	0	-3.194222	3.121802	0.311410
30	1	0	-1.739578	4.101072	0.565567
31	1	0	-2.045498	2.648307	1.554470
32	1	0	6.242406	-0.119842	-1.573873
33	1	0	6.079723	-1.887847	-1.300808
34	1	0	6.471220	-0.785314	0.061941
35	1	0	3.724386	-1.613492	3.264215
36	1	0	2.672048	-0.180716	3.368704
37	1	0	4.040668	-0.208651	2.218485
38	8	0	-1.439538	-2.164489	0.094532
39	6	0	-1.999454	-3.161978	-0.764736
40	1	0	-0.467433	-2.254775	0.104980
41	1	0	-1.557831	-3.127140	-1.770161
42	1	0	-3.063553	-2.939423	-0.836211
43	1	0	-1.849526	-4.163113	-0.340138
44	8	0	-4.019976	-0.743224	-0.609090

45	6	0	-4.200652	-0.340318	0.574640
46	6	0	-5.514527	-0.637622	1.276946
47	8	0	-3.296886	0.288025	1.223033
48	1	0	-6.332451	-0.687453	0.553329
49	1	0	-5.725983	0.115747	2.040118
50	1	0	-5.440946	-1.612943	1.773761

```

-----
Zero-point correction=                                0.414010 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.442809
Thermal correction to Enthalpy=                        0.443753
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.353841
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1278.245298
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1278.216499
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1278.215555

```

**III_b**

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.089649	-1.851578	-0.157309
2	6	0	-2.152289	-0.305020	-0.151359
3	6	0	-1.166166	0.280301	-1.231507
4	6	0	-0.152323	-0.713100	-1.877576
5	6	0	0.334387	-1.793693	-0.888422
6	6	0	-0.665903	-2.354867	0.111353
7	6	0	1.139907	0.052942	-2.194131
8	46	0	1.900372	-0.292806	-0.332463
9	6	0	1.574769	-2.394430	-1.061026
10	8	0	2.861600	1.517211	-0.012668
11	6	0	2.259217	2.649808	-0.250826
12	6	0	3.148017	3.863733	0.026347
13	8	0	1.102248	2.795116	-0.652603
14	6	0	-3.538570	0.184658	-0.566367
15	8	0	-3.681855	1.498013	-0.291643
16	8	0	-4.378474	-0.480454	-1.133853
17	6	0	-4.891060	2.112392	-0.773873
18	6	0	-1.726938	0.142079	1.269254
19	8	0	-0.587819	0.481272	1.518254
20	8	0	-2.560775	0.007685	2.322999
21	6	0	-3.969428	-0.249324	2.258613
22	6	0	2.082475	-3.526216	-0.202729
23	1	0	-2.442901	-2.192148	-1.135803
24	1	0	-2.775153	-2.278990	0.581941
25	1	0	-1.754197	0.708315	-2.050255
26	1	0	-0.613389	1.108285	-0.781752

27	1	0	-0.617803	-1.181083	-2.761349
28	1	0	-0.364242	-2.133921	1.141537
29	1	0	-0.664690	-3.449674	0.030127
30	1	0	1.761939	-0.390605	-2.975026
31	1	0	1.035139	1.129086	-2.313094
32	1	0	2.108167	-2.256544	-1.997975
33	1	0	3.476154	3.860186	1.071894
34	1	0	2.603090	4.786590	-0.182641
35	1	0	4.049710	3.817927	-0.594264
36	1	0	-4.953047	2.024224	-1.861335
37	1	0	-4.823288	3.158294	-0.475665
38	1	0	-5.768511	1.636959	-0.326989
39	1	0	-4.507655	0.671395	2.021393
40	1	0	-4.226920	-1.029092	1.538959
41	1	0	-4.243191	-0.582689	3.261135
42	1	0	3.175548	-3.572080	-0.239459
43	1	0	1.702810	-4.492803	-0.567531
44	1	0	1.785531	-3.418120	0.843848
45	8	0	1.993441	-0.674113	1.994377
46	6	0	3.057720	-0.050960	2.731219
47	1	0	1.175748	-0.152155	2.118563
48	1	0	3.298218	0.928507	2.308294
49	1	0	3.926466	-0.706480	2.639546
50	1	0	2.787437	0.037516	3.790352

Zero-point correction= 0.413856 (Hartree/Particle)

Thermal correction to Energy= 0.442813

Thermal correction to Enthalpy= 0.443757

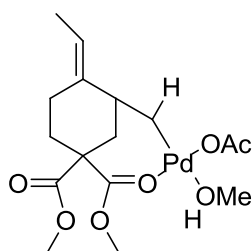
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.353120

Sum of electronic and zero-point Energies= -1278.242344

Sum of electronic and thermal Energies= -1278.213387

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1278.212443

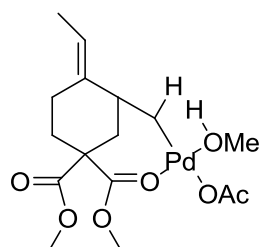
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1278.303081

III_cIII_c

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.930671	1.156700	1.317755
2	6	0	2.197412	0.266056	0.074358
3	6	0	1.792256	1.039779	-1.226320
4	6	0	0.447336	1.816373	-1.215704
5	6	0	0.261313	2.581123	0.087722
6	6	0	0.516566	1.766058	1.332722
7	6	0	-0.782625	1.000989	-1.648690
8	46	0	-1.364281	-0.530981	-0.475364
9	6	0	-0.075619	3.879385	0.072175

10	6	0	3.711125	0.024996	-0.093690
11	8	0	3.939671	-1.009049	-0.927307
12	8	0	4.588484	0.699223	0.399179
13	6	0	5.320702	-1.270237	-1.245057
14	6	0	1.480214	-1.090906	0.164673
15	8	0	0.589362	-1.423509	-0.617456
16	8	0	1.808969	-2.005176	1.076885
17	6	0	2.798892	-1.892480	2.111353
18	6	0	-0.330228	4.800921	1.232112
19	8	0	-4.321329	-1.173711	0.770334
20	6	0	-4.256727	-0.113930	0.115301
21	6	0	-5.511949	0.732422	-0.063495
22	8	0	-3.214749	0.385496	-0.458080
23	1	0	2.678448	1.955808	1.294224
24	1	0	2.104016	0.599420	2.243564
25	1	0	2.586738	1.781251	-1.378905
26	1	0	1.822579	0.350875	-2.075195
27	1	0	0.564466	2.569491	-2.012281
28	1	0	-0.233064	0.962031	1.400397
29	1	0	0.410616	2.366326	2.240382
30	1	0	-0.594379	0.522578	-2.620838
31	1	0	-1.661167	1.646575	-1.717961
32	1	0	-0.202928	4.345998	-0.906835
33	1	0	5.765670	-0.402278	-1.737497
34	1	0	5.305755	-2.129524	-1.914836
35	1	0	5.885662	-1.495808	-0.337018
36	1	0	3.229454	-2.890018	2.213993
37	1	0	2.298633	-1.614772	3.042810
38	1	0	3.587861	-1.175223	1.887546
39	1	0	0.333398	5.675547	1.188947
40	1	0	-0.189896	4.322917	2.205320
41	1	0	-1.357896	5.187545	1.198835
42	1	0	-5.732685	0.847172	-1.129989
43	1	0	-5.343125	1.735339	0.342638
44	1	0	-6.359210	0.265807	0.442219
45	8	0	-1.977755	-2.249431	0.857134
46	6	0	-1.951347	-3.556478	0.289142
47	1	0	-2.935897	-1.936616	0.935959
48	1	0	-2.271333	-4.300799	1.030228
49	1	0	-0.921856	-3.769742	-0.007938
50	1	0	-2.602099	-3.630115	-0.592684

Zero-point correction=				0.413272	
(Hartree/Particle)					
Thermal correction to Energy=				0.442375	
Thermal correction to Enthalpy=				0.443319	
Thermal correction to Gibbs Free Energy=				0.350414	
Sum of electronic and zero-point Energies=				-1278.257570	
Sum of electronic and thermal Energies=				-1278.228468	
Sum of electronic and thermal Enthalpies=				-1278.227524	
Sum of electronic and thermal Free Energies=				-1278.320429	
Sum of electronic and thermal Free Energies=				-1278.305467	

III_dIII_d

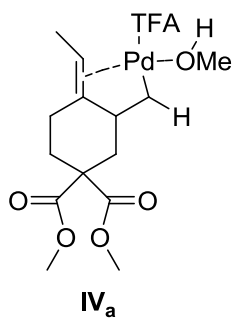
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	1.975395	0.690296	1.493018
2	6	0	2.189944	0.005462	0.116878
3	6	0	1.984872	1.049856	-1.031064
4	6	0	0.764947	2.004273	-0.928112
5	6	0	0.596262	2.541564	0.487124
6	6	0	0.664407	1.493979	1.572947
7	6	0	-0.536741	1.469051	-1.552162
8	46	0	-1.415330	-0.126179	-0.675168
9	6	0	0.424860	3.855506	0.696961
10	6	0	3.660684	-0.429759	-0.037842
11	8	0	3.791364	-1.320822	-1.040161
12	8	0	4.592455	0.004535	0.603084
13	6	0	5.137641	-1.731249	-1.348662
14	6	0	1.274505	-1.216203	-0.074259
15	8	0	0.389329	-1.249175	-0.929062
16	8	0	1.412134	-2.322039	0.653717
17	6	0	2.346996	-2.557485	1.717403
18	6	0	0.209203	4.582413	1.994845
19	1	0	2.829041	1.358629	1.644558
20	1	0	2.010165	-0.042837	2.304899
21	1	0	2.883615	1.679345	-1.012850
22	1	0	1.973555	0.526478	-1.991300
23	1	0	1.039311	2.863321	-1.562220
24	1	0	-0.195872	0.812264	1.479692
25	1	0	0.596263	1.939844	2.568923
26	1	0	-0.351642	1.150650	-2.588574
27	1	0	-1.290308	2.262903	-1.540266
28	1	0	0.421887	4.501145	-0.183812
29	1	0	5.732731	-0.870135	-1.662234
30	1	0	5.041387	-2.451292	-2.160734
31	1	0	5.606179	-2.191738	-0.475192
32	1	0	2.615044	-3.612667	1.642850
33	1	0	1.842174	-2.377450	2.670214
34	1	0	3.246853	-1.946359	1.655002
35	1	0	-0.760333	5.098831	1.990469
36	1	0	0.974725	5.356878	2.140854
37	1	0	0.227214	3.925320	2.868416
38	8	0	-4.239155	-0.856096	0.895904
39	6	0	-3.454395	-1.851772	0.856991
40	6	0	-3.938507	-3.134722	1.518543
41	8	0	-2.311782	-1.875387	0.306133
42	1	0	-4.312814	-2.914746	2.523418
43	1	0	-3.141197	-3.878818	1.566035
44	1	0	-4.777742	-3.541736	0.942607
45	8	0	-3.199610	0.954649	-0.435585

46	6	0	-4.006402	1.156737	-1.597681
47	1	0	-3.696165	0.238730	0.188760
48	1	0	-4.329347	0.204355	-2.036516
49	1	0	-3.428644	1.716874	-2.337209
50	1	0	-4.890788	1.743444	-1.319903

```

-----
Zero-point correction=                                0.412167 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.440964
Thermal correction to Enthalpy=                        0.441908
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.350399
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1278.251494
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1278.222697
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1278.221753
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1278.313261

```

**IV_a**

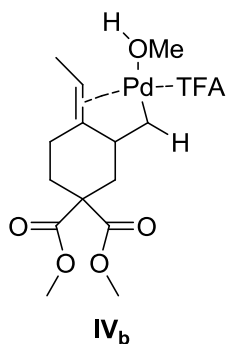
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.557502	1.346532	1.250085
2	6	0	3.048143	0.291894	0.232783
3	6	0	2.773558	0.865348	-1.192566
4	6	0	1.360597	1.461146	-1.450013
5	6	0	0.498720	1.765625	-0.198455
6	6	0	1.037329	1.542188	1.210379
7	6	0	0.374507	0.545055	-2.191239
8	46	0	-1.049962	0.344054	-0.737646
9	6	0	-0.702294	2.462301	-0.442737
10	6	0	-1.555913	3.111702	0.618066
11	8	0	-0.969160	-1.932926	-0.837931
12	6	0	-1.521002	-2.630517	-1.962745
13	8	0	-3.564967	-0.308098	-1.073698
14	6	0	-3.557055	-0.167972	0.163364
15	6	0	-4.854707	-0.514598	0.931279
16	8	0	-2.571974	0.196373	0.876713
17	9	0	-5.950193	-0.182283	0.224506
18	9	0	-4.930962	0.110476	2.120988
19	9	0	-4.905903	-1.846380	1.165011
20	6	0	4.575435	0.136924	0.338191
21	8	0	4.999123	-0.935924	-0.355512
22	8	0	5.312829	0.895569	0.929274
23	6	0	6.424980	-1.142786	-0.387850
24	6	0	2.381595	-1.095661	0.388735
25	8	0	1.781213	-1.619345	-0.530619
26	8	0	2.440462	-1.778370	1.544616
27	6	0	3.152898	-1.397043	2.730356

28	1	0	3.067337	2.281775	0.994127
29	1	0	2.873042	1.111780	2.268029
30	1	0	3.508799	1.668103	-1.327471
31	1	0	2.993005	0.100680	-1.940490
32	1	0	1.516392	2.393648	-2.006514
33	1	0	0.536168	0.688140	1.682943
34	1	0	0.782104	2.409786	1.831109
35	1	0	0.753946	-0.452860	-2.403545
36	1	0	-0.096838	1.002029	-3.065312
37	1	0	-0.830399	2.874584	-1.444206
38	1	0	-2.573699	3.260374	0.245980
39	1	0	-1.149958	4.102590	0.873443
40	1	0	-1.626769	2.512416	1.527270
41	1	0	-0.016878	-2.134978	-0.745734
42	1	0	-1.002623	-2.368157	-2.894310
43	1	0	-2.563870	-2.322351	-2.027131
44	1	0	-1.457652	-3.712824	-1.800430
45	1	0	6.920267	-0.289584	-0.857653
46	1	0	6.572343	-2.047857	-0.976263
47	1	0	6.814993	-1.270782	0.624996
48	1	0	3.401725	-2.335253	3.229238
49	1	0	2.503011	-0.806280	3.381591
50	1	0	4.071325	-0.846863	2.518965

```

-----
Zero-point correction=                                0.391031 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.421784
Thermal correction to Enthalpy=                        0.422728
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.326014
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1575.979736
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1575.948983
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1575.948039
Sum of electronic and thermal Free Energies=             -1576.044753

```

IV_b

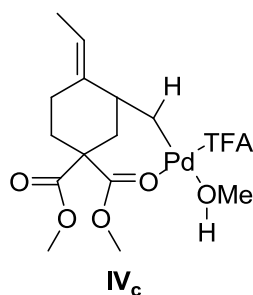
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	3.072062	1.266843	0.016219
2	6	0	2.576633	-0.191120	-0.132105
3	6	0	1.532137	-0.284643	-1.305498
4	6	0	0.940464	1.056515	-1.842220
5	6	0	0.820857	2.142733	-0.751122
6	6	0	1.909480	2.223703	0.308817
7	6	0	-0.525792	0.824940	-2.234365
8	46	0	-1.196282	1.256097	-0.358064

9	6	0	-0.123008	3.155456	-0.877546
10	8	0	-2.727647	-0.150342	-0.210957
11	6	0	-2.540627	-1.393947	-0.481276
12	6	0	-3.777080	-2.233878	-0.057672
13	8	0	-1.574977	-1.962319	-0.977727
14	9	0	-3.999451	-2.102554	1.274889
15	9	0	-3.615366	-3.539792	-0.312551
16	9	0	-4.893224	-1.822771	-0.694757
17	6	0	3.722311	-1.119645	-0.533612
18	8	0	3.360348	-2.410094	-0.385260
19	8	0	4.786392	-0.763578	-0.991924
20	6	0	4.302213	-3.388192	-0.865916
21	6	0	1.910635	-0.571924	1.213466
22	8	0	0.706228	-0.518304	1.366395
23	8	0	2.650557	-0.812813	2.314816
24	6	0	4.059890	-1.077132	2.344528
25	6	0	-0.239714	4.316896	0.077380
26	1	0	3.574906	1.541214	-0.916670
27	1	0	3.824544	1.352660	0.806472
28	1	0	2.006162	-0.783428	-2.157335
29	1	0	0.715266	-0.931841	-0.980813
30	1	0	1.567108	1.416734	-2.674555
31	1	0	1.503744	2.045262	1.311362
32	1	0	2.300296	3.249418	0.326686
33	1	0	-0.926095	1.522018	-2.973786
34	1	0	-0.800395	-0.204769	-2.454614
35	1	0	-0.625139	3.296591	-1.831212
36	1	0	4.480609	-3.247864	-1.934753
37	1	0	3.837190	-4.355191	-0.676477
38	1	0	5.251540	-3.301383	-0.330528
39	1	0	4.251957	-2.109744	2.043928
40	1	0	4.633929	-0.391428	1.718291
41	1	0	4.351803	-0.941094	3.387102
42	1	0	-1.248286	4.740557	0.041050
43	1	0	0.460708	5.118677	-0.201680
44	1	0	-0.032372	4.029786	1.111636
45	8	0	-1.302633	1.414805	1.979306
46	6	0	-2.544394	1.125119	2.648214
47	1	0	-0.707255	0.645997	2.083502
48	1	0	-3.034620	0.253331	2.207634
49	1	0	-3.181476	2.002082	2.517987
50	1	0	-2.365334	0.968832	3.718537

```

-----
Zero-point correction=                                0.391010 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.421725
Thermal correction to Enthalpy=                        0.422670
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.327266
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1575.979472
Sum of electronic and thermal Energies=                -1575.948757
Sum of electronic and thermal Enthalpies=              -1575.947812
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1576.043216

```

**IV_c**

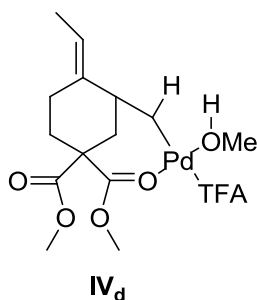
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.428104	1.249644	1.316047
2	6	0	2.753569	0.385353	0.067722
3	6	0	2.270532	1.121901	-1.227467
4	6	0	0.868255	1.787578	-1.199720
5	6	0	0.628485	2.530217	0.107926
6	6	0	0.969019	1.740868	1.349277
7	6	0	-0.294145	0.878876	-1.628597
8	46	0	-0.742620	-0.690128	-0.449243
9	6	0	0.169032	3.790324	0.098437
10	6	0	4.280013	0.272258	-0.122583
11	8	0	4.581328	-0.745009	-0.953260
12	8	0	5.103353	1.023197	0.351451
13	6	0	5.974317	-0.890452	-1.295137
14	6	0	2.151376	-1.023917	0.170582
15	8	0	1.266313	-1.425201	-0.587626
16	8	0	2.570869	-1.908710	1.072349
17	6	0	3.584768	-1.724330	2.074399
18	6	0	-0.162782	4.681009	1.262456
19	8	0	-3.693467	-1.585007	0.784319
20	6	0	-3.655125	-0.523323	0.149214
21	6	0	-4.978337	0.266506	-0.033521
22	8	0	-2.673962	0.074125	-0.405764
23	9	0	-5.233467	0.472185	-1.341665
24	9	0	-4.891410	1.473550	0.564059
25	9	0	-6.025243	-0.381427	0.494660
26	1	0	3.106777	2.107987	1.285648
27	1	0	2.657945	0.707035	2.238468
28	1	0	3.000108	1.925186	-1.389108
29	1	0	2.346958	0.437636	-2.077360
30	1	0	0.913854	2.549714	-1.995095
31	1	0	0.287537	0.879208	1.432276
32	1	0	0.827159	2.333175	2.257097
33	1	0	-0.076002	0.409508	-2.598563
34	1	0	-1.223387	1.449780	-1.691107
35	1	0	-0.012987	4.243522	-0.878170
36	1	0	6.333759	0.007358	-1.803480
37	1	0	6.020589	-1.754598	-1.957091
38	1	0	6.572699	-1.057517	-0.395995
39	1	0	4.120945	-2.673235	2.129251
40	1	0	3.091054	-1.528386	3.029650
41	1	0	4.283630	-0.920563	1.847871
42	1	0	0.406925	5.618890	1.210376
43	1	0	0.038343	4.220578	2.233430
44	1	0	-1.225120	4.959010	1.242004
45	8	0	-1.218612	-2.469212	0.881208

46	6	0	-1.039414	-3.769820	0.319166
47	1	0	-2.194864	-2.278145	0.974122
48	1	0	-1.269588	-4.541224	1.064815
49	1	0	0.008354	-3.855763	0.024624
50	1	0	-1.675685	-3.921676	-0.562586

```

-----
Zero-point correction=                                0.390740 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.421670
Thermal correction to Enthalpy=                        0.422614
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.324860
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1575.989662
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1575.958732
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1575.957788
Sum of electronic and thermal Free Energies=             -1576.055543

```

**IV_d**

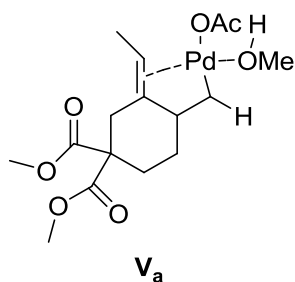
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.432911	0.086772	1.639326
2	6	0	2.605618	-0.439151	0.186872
3	6	0	2.772478	0.762960	-0.804121
4	6	0	1.854623	2.000227	-0.616486
5	6	0	1.686228	2.358649	0.854523
6	6	0	1.367178	1.191507	1.758494
7	6	0	0.536521	1.954168	-1.408050
8	46	0	-0.859523	0.614506	-0.842001
9	6	0	1.845301	3.626295	1.264140
10	6	0	3.934343	-1.205097	0.046720
11	8	0	3.952214	-1.912484	-1.102536
12	8	0	4.871232	-1.136051	0.809526
13	6	0	5.194520	-2.573379	-1.416066
14	6	0	1.421756	-1.336315	-0.201065
15	8	0	0.537710	-0.974736	-0.975026
16	8	0	1.258392	-2.551842	0.316961
17	6	0	2.216027	-3.292662	1.091191
18	6	0	1.696520	4.195963	2.646979
19	1	0	3.407691	0.474769	1.951410
20	1	0	2.189058	-0.734799	2.321383
21	1	0	3.803203	1.111538	-0.662303
22	1	0	2.698415	0.390462	-1.830159
23	1	0	2.415533	2.827497	-1.081348
24	1	0	0.376714	0.783640	1.501377
25	1	0	1.307483	1.497411	2.806229
26	1	0	0.737906	1.721052	-2.463852
27	1	0	0.039406	2.926496	-1.332724
28	1	0	2.104042	4.364150	0.501682

29	1	0	5.998728	-1.839770	-1.509691
30	1	0	5.021085	-3.080661	-2.364648
31	1	0	5.453801	-3.291012	-0.633497
32	1	0	2.883773	-3.831575	0.415050
33	1	0	1.622668	-4.004130	1.666314
34	1	0	2.791797	-2.663329	1.770447
35	1	0	0.910652	4.963099	2.664036
36	1	0	2.623490	4.691586	2.966343
37	1	0	1.440794	3.446645	3.400683
38	8	0	-4.016162	0.607802	0.327780
39	6	0	-3.507152	-0.533193	0.235613
40	6	0	-4.368735	-1.727386	0.720812
41	8	0	-2.369063	-0.866904	-0.189627
42	9	0	-3.807296	-2.290472	1.814256
43	9	0	-4.450409	-2.677277	-0.232343
44	9	0	-5.617908	-1.361247	1.044449
45	8	0	-2.292631	2.162061	-0.720944
46	6	0	-2.847550	2.650645	-1.950035
47	1	0	-3.033444	1.636034	-0.230421
48	1	0	-3.326354	1.847040	-2.521090
49	1	0	-2.039357	3.086772	-2.540671
50	1	0	-3.585578	3.428003	-1.721895

```

-----
Zero-point correction=                                0.390524 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.421077
Thermal correction to Enthalpy=                        0.422021
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.325607
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1575.984486
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1575.953934
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1575.952990
Sum of electronic and thermal Free Energies=             -1576.049403

```

V_a

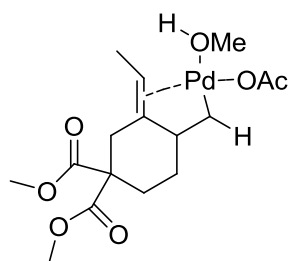
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.646733	-0.404218	0.290503
2	6	0	2.604627	-1.724527	-0.521140
3	6	0	1.958946	-1.514949	-1.899163
4	6	0	0.574547	-0.845389	-1.843672
5	6	0	0.459998	0.312715	-0.834989
6	6	0	1.211263	0.167106	0.481989
7	6	0	-0.618809	-1.671332	-1.391541
8	46	0	-1.742681	-0.213991	-0.479504
9	6	0	-0.275063	1.429299	-1.194069
10	6	0	3.333747	-0.540867	1.676920
11	8	0	4.321365	0.105938	1.939208
12	6	0	3.564771	0.595184	-0.455006

13	8	0	3.242132	1.872532	-0.186596
14	8	0	4.467744	0.268990	-1.192248
15	6	0	4.141527	2.858209	-0.723567
16	8	0	2.801636	-1.293242	2.673996
17	6	0	1.959102	-2.442596	2.549359
18	6	0	-0.397236	2.732022	-0.454120
19	1	0	2.040264	-2.479067	0.030755
20	1	0	3.623724	-2.100393	-0.649002
21	1	0	2.631892	-0.902655	-2.508916
22	1	0	1.865798	-2.482086	-2.408802
23	1	0	0.355291	-0.441243	-2.838965
24	1	0	0.658972	-0.511842	1.135623
25	1	0	1.264328	1.122994	1.002856
26	1	0	-1.211641	-2.112466	-2.197768
27	1	0	-0.400882	-2.409583	-0.612881
28	1	0	-0.617228	1.464363	-2.229737
29	1	0	3.727655	3.822308	-0.427583
30	1	0	4.195993	2.776265	-1.811998
31	1	0	5.139357	2.719893	-0.300204
32	1	0	2.491104	-3.264858	2.061394
33	1	0	1.023799	-2.238397	2.022334
34	1	0	1.726135	-2.730053	3.576207
35	1	0	-1.450438	3.006395	-0.350870
36	1	0	0.115132	3.517995	-1.024837
37	1	0	0.034161	2.699225	0.548256
38	8	0	-3.267776	-1.612237	0.050800
39	6	0	-4.131430	-2.139525	-0.957681
40	1	0	-3.828353	-0.969717	0.662525
41	1	0	-3.524917	-2.673181	-1.693346
42	1	0	-4.833483	-2.846168	-0.499224
43	1	0	-4.697983	-1.346158	-1.461534
44	8	0	-4.523273	0.112129	1.359607
45	6	0	-3.962555	1.219508	1.142474
46	6	0	-4.589513	2.474766	1.732728
47	8	0	-2.898222	1.397108	0.458842
48	1	0	-5.476613	2.225661	2.317795
49	1	0	-3.859572	2.989991	2.366139
50	1	0	-4.861948	3.164170	0.925951

```

-----
Zero-point correction=                                0.412701 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.441604
Thermal correction to Enthalpy=                        0.442548
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.350889
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1278.257005
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1278.228102
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1278.227158
Sum of electronic and thermal Free Energies=             -1278.318817

```



V_b

V_b

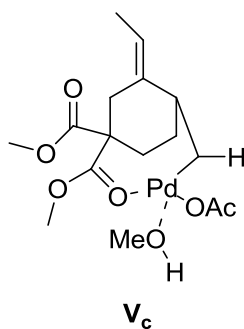
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.305491	0.352208	-0.423494
2	6	0	-2.316707	-0.487909	-1.732790
3	6	0	-1.705198	-1.893170	-1.596833
4	6	0	-0.354263	-1.944388	-0.856405
5	6	0	-0.200671	-0.917412	0.281731
6	6	0	-0.836617	0.446045	0.088217
7	6	0	0.915329	-1.627108	-1.628105
8	46	0	2.019094	-0.732177	-0.157332
9	6	0	0.477250	-1.310155	1.424604
10	6	0	0.649079	-0.515051	2.692729
11	6	0	-3.149335	-0.155303	0.751073
12	8	0	-3.284904	0.474325	1.779130
13	6	0	-2.733986	1.803854	-0.799260
14	8	0	-4.030158	2.099636	-1.056356
15	8	0	-1.915954	2.672891	-0.982534
16	6	0	-5.153501	1.269524	-0.747243
17	8	0	-3.702178	-1.371330	0.557000
18	6	0	-4.458048	-1.889913	1.668589
19	1	0	-1.746926	0.095351	-2.467562
20	1	0	-3.331656	-0.577635	-2.133815
21	1	0	-2.416866	-2.531154	-1.066743
22	1	0	-1.579994	-2.321393	-2.599405
23	1	0	-0.247549	-2.945200	-0.421979
24	1	0	-0.291065	1.022305	-0.662383
25	1	0	-0.798529	1.034744	1.004311
26	1	0	0.816898	-0.855099	-2.398093
27	1	0	1.487567	-2.484899	-1.989731
28	1	0	0.713282	-2.372746	1.502926
29	1	0	0.728855	0.558043	2.507400
30	1	0	-0.203683	-0.695836	3.363289
31	1	0	1.552737	-0.839376	3.218915
32	1	0	-5.380126	1.319206	0.321467
33	1	0	-5.008630	0.230139	-1.052086
34	1	0	-5.984933	1.692599	-1.314058
35	1	0	-5.306774	-1.237939	1.890869
36	1	0	-3.826179	-1.965231	2.556590
37	1	0	-4.801077	-2.874750	1.351633
38	8	0	1.732524	2.251441	1.362309
39	6	0	1.775712	3.329211	0.442224
40	1	0	2.570587	1.752857	1.301264
41	1	0	2.429569	4.145237	0.788270
42	1	0	2.115364	3.013346	-0.555999
43	1	0	0.758693	3.719050	0.342908
44	8	0	3.840775	-0.342489	-1.190761

45	6	0	4.401478	0.248799	-0.206480
46	6	0	5.813037	0.762824	-0.365921
47	8	0	3.792703	0.380860	0.901088
48	1	0	6.501150	0.079449	0.145401
49	1	0	6.090940	0.820865	-1.420179
50	1	0	5.909143	1.743212	0.109265

```

-----
Zero-point correction=                      0.412510 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                0.442359
Thermal correction to Enthalpy=              0.443303
Thermal correction to Gibbs Free Energy=      0.348171
Sum of electronic and zero-point Energies=    -1278.252930
Sum of electronic and thermal Energies=       -1278.223081
Sum of electronic and thermal Enthalpies=     -1278.222137
Sum of electronic and thermal Free Energies=   -1278.317269

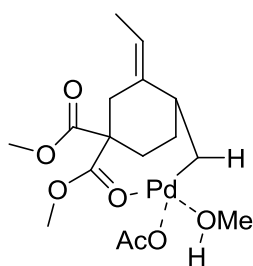
```

**V_c**

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	2.418086	0.465895	-0.303338
2	6	0	2.394528	1.368690	-1.583803
3	6	0	1.418841	2.558810	-1.488889
4	6	0	0.101328	2.217221	-0.760799
5	6	0	0.435463	1.840002	0.684280
6	6	0	1.780354	1.172980	0.926906
7	6	0	-0.736534	1.160109	-1.525255
8	46	0	-1.437200	-0.322719	-0.339478
9	6	0	-0.384796	2.181515	1.689635
10	8	0	-3.302268	0.521112	-0.646203
11	6	0	-4.402487	-0.017897	-0.246576
12	6	0	-5.649282	0.758961	-0.653853
13	8	0	-4.531205	-1.079406	0.397814
14	6	0	1.717943	-0.857163	-0.611935
15	8	0	0.577890	-1.179281	-0.298444
16	6	0	3.876773	0.140056	0.088638
17	8	0	3.902831	-0.781268	1.074015
18	8	0	4.867750	0.664906	-0.363395
19	6	0	5.210481	-1.143942	1.552657
20	8	0	2.494238	-1.675549	-1.322373
21	6	0	1.913335	-2.937016	-1.721944
22	6	0	-0.207418	1.926943	3.160327
23	1	0	2.154412	0.748874	-2.453512
24	1	0	3.413059	1.731385	-1.744233
25	1	0	1.906209	3.387161	-0.957234
26	1	0	1.208739	2.921756	-2.502122

27	1	0	-0.502542	3.130513	-0.712904
28	1	0	1.726962	0.456783	1.749958
29	1	0	2.500887	1.943254	1.240366
30	1	0	-0.160529	0.647809	-2.307465
31	1	0	-1.626070	1.604189	-1.975908
32	1	0	-1.304167	2.703884	1.422692
33	1	0	-5.830879	0.610278	-1.724764
34	1	0	-6.516507	0.403161	-0.094159
35	1	0	-5.503883	1.830804	-0.491521
36	1	0	5.039401	-1.884915	2.333621
37	1	0	5.724877	-0.268402	1.956614
38	1	0	5.807735	-1.567830	0.741410
39	1	0	1.012052	-2.767059	-2.314761
40	1	0	1.660787	-3.529346	-0.839885
41	1	0	2.683820	-3.429235	-2.314192
42	1	0	-1.080845	1.401290	3.569298
43	1	0	-0.126025	2.872344	3.715112
44	1	0	0.680790	1.332485	3.393256
45	8	0	-2.198551	-2.044728	0.910713
46	6	0	-1.957736	-2.005879	2.313265
47	1	0	-3.169835	-1.808659	0.744627
48	1	0	-0.878533	-2.080877	2.473836
49	1	0	-2.320518	-1.072457	2.764922
50	1	0	-2.446954	-2.854128	2.810000

Zero-point correction= 0.413337 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy= 0.442562
Thermal correction to Enthalpy= 0.443506
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.350738
Sum of electronic and zero-point Energies= -1278.263568
Sum of electronic and thermal Energies= -1278.234343
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1278.233399
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1278.326167



V_d

V_d

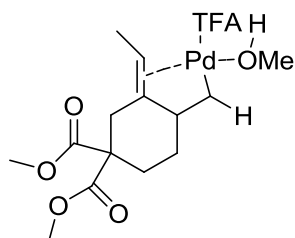
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.386617	-0.315249	-0.254006
2	6	0	-2.335579	-1.594382	-1.156124
3	6	0	-1.792292	-2.829188	-0.423438
4	6	0	-0.474317	-2.556930	0.326617
5	6	0	-0.692598	-1.428306	1.353604
6	6	0	-1.982415	-0.646626	1.223564
7	6	0	0.716467	-2.295008	-0.635153
8	46	0	1.451130	-0.408530	-0.519337

9	6	0	0.202398	-1.220692	2.334379
10	6	0	-1.401041	0.730010	-0.781109
11	8	0	-0.347986	0.460824	-1.357640
12	6	0	-3.794822	0.310931	-0.334345
13	8	0	-4.216853	0.810661	0.840719
14	8	0	-4.450026	0.351626	-1.352785
15	6	0	-5.504477	1.450880	0.809343
16	8	0	-1.773903	1.979392	-0.547084
17	6	0	-0.851278	3.026490	-0.960298
18	6	0	0.185618	-0.191028	3.429001
19	1	0	-1.711044	-1.384781	-2.027865
20	1	0	-3.338865	-1.794490	-1.539503
21	1	0	-2.541552	-3.196806	0.290978
22	1	0	-1.644356	-3.635611	-1.151579
23	1	0	-0.233145	-3.464894	0.895733
24	1	0	-1.957650	0.277613	1.801817
25	1	0	-2.809338	-1.238045	1.638749
26	1	0	0.440004	-2.443866	-1.686634
27	1	0	1.564576	-2.940855	-0.391413
28	1	0	1.070787	-1.881004	2.355048
29	1	0	-5.690761	1.779390	1.831991
30	1	0	-6.273835	0.747099	0.482016
31	1	0	-5.486574	2.303767	0.126083
32	1	0	-0.877442	3.113293	-2.049303
33	1	0	0.163084	2.791391	-0.629560
34	1	0	-1.236820	3.933434	-0.495433
35	1	0	1.122281	0.381501	3.424754
36	1	0	0.117555	-0.672081	4.414838
37	1	0	-0.643069	0.518463	3.351060
38	8	0	3.321341	-1.156871	0.168253
39	6	0	4.218502	-1.679568	-0.815776
40	1	0	3.694540	-0.227301	0.478520
41	1	0	3.760163	-2.559921	-1.273057
42	1	0	4.436895	-0.938674	-1.594373
43	1	0	5.153933	-1.979276	-0.327641
44	8	0	2.143598	1.685020	-0.291249
45	6	0	3.240560	1.988747	0.283816
46	6	0	3.531290	3.476705	0.438109
47	8	0	4.089863	1.169542	0.730084
48	1	0	2.750459	3.943743	1.049103
49	1	0	4.504066	3.635564	0.907090
50	1	0	3.509467	3.962467	-0.543408

```

-----
Zero-point correction=                                0.412794 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.441719
Thermal correction to Enthalpy=                        0.442664
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.350221
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1278.261019
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1278.232094
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1278.231150
Sum of electronic and thermal Free Energies=             -1278.323592

```

VI_aVI_a

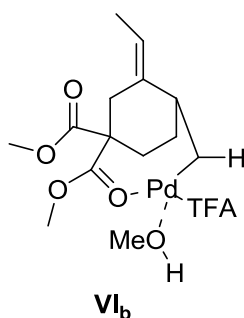
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.937754	-0.596234	-0.300442
2	6	0	-2.820602	-1.607627	-1.491721
3	6	0	-1.750491	-2.697504	-1.283601
4	6	0	-0.483132	-2.184750	-0.567090
5	6	0	-0.880777	-1.724654	0.837445
6	6	0	-2.273683	-1.134413	0.999408
7	6	0	0.270098	-1.115981	-1.396626
8	46	0	0.810584	0.485410	-0.287767
9	6	0	-0.068757	-1.940097	1.884497
10	8	0	2.761601	-0.228692	-0.472875
11	6	0	3.779475	0.394980	-0.026012
12	6	0	5.092873	-0.384595	-0.299503
13	8	0	3.859471	1.477661	0.570238
14	9	0	5.254252	-0.596319	-1.621431
15	9	0	6.169819	0.273591	0.148775
16	9	0	5.059273	-1.589474	0.309366
17	6	0	-2.341657	0.747233	-0.718794
18	8	0	-1.248886	1.204192	-0.397573
19	6	0	-4.426142	-0.352945	0.040542
20	8	0	-4.544499	0.660293	0.922943
21	8	0	-5.361409	-1.002829	-0.364431
22	6	0	-5.886352	0.962671	1.348205
23	8	0	-3.153063	1.417076	-1.534345
24	6	0	-2.669530	2.680602	-2.043917
25	6	0	-0.308600	-1.597982	3.328275
26	1	0	-2.623431	-1.051640	-2.413697
27	1	0	-3.802912	-2.068664	-1.622444
28	1	0	-2.174880	-3.517606	-0.689398
29	1	0	-1.489000	-3.124152	-2.259206
30	1	0	0.199691	-3.031745	-0.438045
31	1	0	-2.284287	-0.340110	1.749487
32	1	0	-2.943072	-1.920279	1.379310
33	1	0	-0.332980	-0.702078	-2.214941
34	1	0	1.205765	-1.503286	-1.804197
35	1	0	0.889354	-2.418728	1.679055
36	1	0	-5.789415	1.791879	2.048965
37	1	0	-6.335751	0.094351	1.836250
38	1	0	-6.500070	1.250225	0.490877
39	1	0	-1.734807	2.534129	-2.589403
40	1	0	-2.504632	3.377845	-1.219892
41	1	0	-3.456467	3.038666	-2.706415
42	1	0	0.521402	-0.999287	3.726781
43	1	0	-0.357246	-2.507696	3.943085
44	1	0	-1.234928	-1.040146	3.493573

45	8	0	1.399119	2.331198	0.899853
46	6	0	1.062478	2.359344	2.285475
47	1	0	2.385681	2.183574	0.814671
48	1	0	-0.027688	2.373996	2.361487
49	1	0	1.446080	1.477481	2.815413
50	1	0	1.463283	3.264740	2.758243

```

-----
Zero-point correction=                0.390845 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=         0.421979
Thermal correction to Enthalpy=       0.422923
Thermal correction to Gibbs Free Energy= 0.324918
Sum of electronic and zero-point Energies= -1575.995915
Sum of electronic and thermal Energies= -1575.964781
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1575.963836
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1576.061842

```

**VI_b**

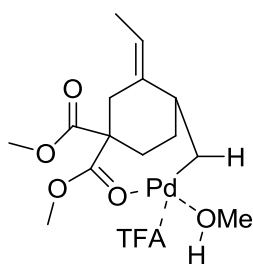
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-2.803347	0.068377	-0.196086
2	6	0	-3.168039	-1.240437	-0.975189
3	6	0	-2.955425	-2.515275	-0.146962
4	6	0	-1.569193	-2.576968	0.522624
5	6	0	-1.384274	-1.349803	1.439608
6	6	0	-2.408452	-0.245662	1.288621
7	6	0	-0.419879	-2.743444	-0.504837
8	46	0	0.810380	-1.139691	-0.566633
9	6	0	-0.395494	-1.326392	2.350641
10	6	0	-1.604726	0.750727	-0.859017
11	8	0	-0.698160	0.149290	-1.436451
12	6	0	-3.987359	1.056135	-0.272677
13	8	0	-4.157916	1.759526	0.859798
14	8	0	-4.685649	1.185384	-1.254265
15	6	0	-5.215033	2.735144	0.825038
16	8	0	-1.612651	2.068796	-0.749393
17	6	0	-0.468644	2.785846	-1.295487
18	6	0	-0.034044	-0.243270	3.327774
19	1	0	-2.562424	-1.290492	-1.883379
20	1	0	-4.207379	-1.174057	-1.304835
21	1	0	-3.729556	-2.588413	0.628836
22	1	0	-3.092414	-3.387637	-0.796941
23	1	0	-1.557221	-3.466046	1.167320
24	1	0	-2.089012	0.676142	1.775949
25	1	0	-3.337550	-0.544160	1.792285
26	1	0	-0.787003	-2.874704	-1.530035

27	1	0	0.232543	-3.580569	-0.240791
28	1	0	0.245620	-2.207873	2.402037
29	1	0	-5.222698	3.190563	1.815350
30	1	0	-6.172525	2.253724	0.611465
31	1	0	-5.012235	3.484808	0.056018
32	1	0	-0.451846	2.662674	-2.380490
33	1	0	0.459286	2.406171	-0.864564
34	1	0	-0.644002	3.826730	-1.027191
35	1	0	1.023712	0.028434	3.216318
36	1	0	-0.159866	-0.593628	4.361633
37	1	0	-0.629491	0.666387	3.212579
38	8	0	2.430844	-2.330816	0.188843
39	6	0	3.193170	-3.097651	-0.753574
40	1	0	3.012384	-1.554422	0.505366
41	1	0	2.525577	-3.830966	-1.210591
42	1	0	3.624250	-2.459654	-1.533582
43	1	0	3.996553	-3.623617	-0.224969
44	8	0	2.074142	0.693173	-0.517390
45	6	0	3.148907	0.740629	0.143932
46	6	0	3.803385	2.146235	0.172312
47	8	0	3.752920	-0.176626	0.738861
48	9	0	2.873049	3.111354	0.354516
49	9	0	4.713557	2.268037	1.147979
50	9	0	4.417865	2.392990	-1.005051

```

-----
Zero-point correction=                                0.390823 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.421554
Thermal correction to Enthalpy=                        0.422498
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.325718
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1575.994998
Sum of electronic and thermal Energies=                -1575.964267
Sum of electronic and thermal Enthalpies=              -1575.963322
Sum of electronic and thermal Free Energies=            -1576.060103

```

VI_cVI_c

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-3.114648	-0.047849	0.497375
2	6	0	-3.377937	1.469221	0.315740
3	6	0	-2.905639	1.953457	-1.063560
4	6	0	-1.443473	1.594993	-1.387053
5	6	0	-0.998947	0.192976	-0.923021
6	6	0	-1.594229	-0.351108	0.369038
7	6	0	-0.338687	2.417273	-0.743452
8	46	0	1.098939	0.979026	-0.493400

9	6	0	-0.126207	-0.516586	-1.733451
10	6	0	-3.637051	-0.636278	1.837471
11	8	0	-4.439151	-1.541214	1.835501
12	6	0	-3.947231	-0.812102	-0.561308
13	8	0	-3.370790	-1.973199	-0.917433
14	8	0	-4.993340	-0.409805	-1.018284
15	6	0	-4.156513	-2.805262	-1.790243
16	8	0	-3.142362	-0.247797	3.039583
17	6	0	-2.529272	1.000604	3.372871
18	6	0	0.307667	-1.947977	-1.580170
19	1	0	-2.857308	2.031049	1.094340
20	1	0	-4.448271	1.666592	0.422968
21	1	0	-3.560546	1.519963	-1.826575
22	1	0	-3.026171	3.041861	-1.129764
23	1	0	-1.316814	1.639177	-2.475022
24	1	0	-1.086008	0.103885	1.222697
25	1	0	-1.426406	-1.425550	0.444357
26	1	0	0.074947	3.212166	-1.370246
27	1	0	-0.558709	2.780830	0.265634
28	1	0	0.073434	-0.084707	-2.715506
29	1	0	-3.541784	-3.683725	-1.986784
30	1	0	-4.387862	-2.276215	-2.718052
31	1	0	-5.087481	-3.088617	-1.293479
32	1	0	-3.242020	1.824896	3.275139
33	1	0	-1.631889	1.210678	2.784870
34	1	0	-2.244047	0.899670	4.421486
35	1	0	1.362726	-2.056968	-1.841144
36	1	0	-0.283540	-2.573037	-2.263606
37	1	0	0.182551	-2.329870	-0.565992
38	8	0	2.446001	2.367988	0.458376
39	6	0	3.080858	3.402843	-0.301570
40	1	0	3.162461	1.704523	0.759776
41	1	0	2.302799	4.045998	-0.717526
42	1	0	3.718085	3.998626	0.361467
43	1	0	3.688829	2.990785	-1.115915
44	8	0	4.136345	0.504447	0.963730
45	6	0	3.664671	-0.503557	0.400453
46	6	0	4.486732	-1.815513	0.479047
47	8	0	2.576959	-0.633112	-0.232984
48	9	0	5.699102	-1.627849	1.015931
49	9	0	3.831510	-2.723693	1.234512
50	9	0	4.652941	-2.348065	-0.749738

```

-----
Zero-point correction=                                0.390312 (Hartree/Particle)
Thermal correction to Energy=                          0.421202
Thermal correction to Enthalpy=                        0.422146
Thermal correction to Gibbs Free Energy=               0.324403
Sum of electronic and zero-point Energies=             -1575.989157
Sum of electronic and thermal Energies=                 -1575.958266
Sum of electronic and thermal Enthalpies=               -1575.957322
Sum of electronic and thermal Free Energies=             -1576.055065

```